



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

**Pupilometria dinâmica e reação à pilocarpina em pacientes  
com doença de Chagas**

**DIVA BERNARDES VARGAS**

**Brasília, DF**

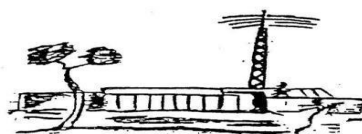
**2016**

# **Pupilometria dinâmica e reação à pilocarpina em pacientes com doença de Chagas**

**DIVA BERNARDES VARGAS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília para obtenção do título de mestre em Medicina Tropical, na área de concentração: Clínica das doenças Infecciosas e Parasitárias.

**Orientador: Prof. Dr. CLEUDSON  
NERY DE CASTRO**



**Brasília, 2016**

V297p Vargas, Diva Bernardes.  
Pupilometria dinâmica e reação à pilocarpina em pacientes com  
doença de Chagas / Diva Bernardes Vargas. -- 2016.  
107 f.: il. col. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) – Universidade de Brasília, Faculdade de  
Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, 2016.  
Inclui bibliografia.  
Orientação: Cleudson Nery de Castro.

1. Pupila. 2. Pilocarpina. 3. Doença de Chagas. I. Castro, Cleudson  
Nery de, orient. II. Título.

CDU 616.937.3

Ficha elaborada pela bibliotecária Laura Patrícia da Silva, CRB 1711.

## **BANCA EXAMINADORA**

**Presidente** - Prof. Dr. Cleudson Nery de Castro

Universidade de Brasília - UnB

**Membro Titular** - Prof. Dr. Luiz Fernando Junqueira Junior

Universidade de Brasília – UnB

**Membro Titular** - Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Núbia Vanessa dos Anjos Lima Henrique  
de Faria

Hospital Universitário de Brasília - Universidade de Brasília - UnB

**Membro Suplente** - Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Elza Ferreira Noronha

Universidade de Brasília - UnB

## DEDICATÓRIA

*“... a minha dura experiência implica uma lição de otimismo e confiança. Ninguém desanime por grande que seja a pedra no caminho. A do meu parecia intransponível. No entanto, saltei-a...”*

Manuel Bandeira

Dedico este trabalho

Às minhas filhas Clarissa e Júlia, fonte de minhas alegrias, meus segredos e minha força. Por mais que as palavras sejam expressivas, elas não podem mostrar o grau de amor e carinho que sinto por vocês.

Ao meu marido, Marcelo. Este trabalho deve muito a você. Sua paciência infinita, sua compreensão e seu incentivo são o indispensável apoio que sempre foi capaz de me proporcionar. Deixe-o ser testemunho da minha gratidão pelos anos de compreensão, privação e companheirismo.

Vocês me agraciaram com sua ternura e carinho ao longo de minha carreira. Sempre me apoiaram e me incentivaram em todos os anos de meus estudos, estiveram sempre presentes ao meu lado para me confortar quando era necessário. Neste dia memorável para mim, este trabalho fornece um sinal da minha gratidão e minha profunda estima.

## **AGRADECIMENTOS**

Em primeiro lugar, quero expressar minha profunda gratidão ao meu orientador, professor Cleudson Nery de Castro. Lembro-me bem da sua generosidade, paciência, incentivo e cobrança acadêmica. Suas observações sucessivas permitiram-me melhorar as diferentes versões do trabalho. O senhor ajudou-me muito e me permitiu dedicar ao tema de meu interesse. Sua escuta e aconselhamento me permitiram direcionar minhas aplicações e encontrar esta pesquisa, totalmente em linha com as minhas expectativas. Graças também à sua confiança, permitiu que o trabalho seguisse o seu caminho e eu pude cumprir minha missão. Por seu encorajamento contínuo e, particularmente, por suas atitudes finas em termos humanos e científicos. Sempre encontrou o justo equilíbrio entre a liberdade que me permitiu na escolha das principais orientações e na determinação de caminhos a seguir, por um lado, e total e irrestrito apoio nos momentos difíceis por outro. Dele, eu sempre recebi não só o incentivo que o aluno precisa, mas também valiosos conselhos práticos que só uma pessoa com qualidades humanas como ele pode fornecer. Com a sua abordagem respeitosa à pessoa humana... Eu o sou muito grata.

Gostaria de agradecer calorosamente aos professores Gustavo Romero e Elza Noronha pela qualidade de seus ensinamentos.

A professora Elza, sua competência, seu rigor e suas qualidades humanas e profissionais despertaram em mim uma grande admiração e profundo respeito.

O professor Gustavo Romero. Recordo-me de como era agradável, estimulante e enriquecedor participar de suas aulas que sempre tinham debates teóricos envolventes. Sua dedicação, sua abordagem fácil e elevado sentido de humanismo, jamais serão esquecidos. Recordo-me de seu amor à

profissão, a sua consciência de trabalho e sua bondade para garantir uma sólida educação. Tal delicadeza e elegância tocaram-me enormemente. Caro mestre tenha certeza da minha profunda gratidão. Permanecerá para sempre um modelo.

Aos meus pais, vocês que sempre me disserem para priorizar a educação.

Agradeço a minha família, Marcelo, Clarissa e Júlia, pelo amor e compreensão, pelo seu apoio inabalável e sua presença ao meu lado. Sem eles, eu provavelmente teria desencorajado...

Aos residentes que contribuíram de forma dedicada e decisiva e com suas perguntas, me ajudaram a esclarecer dúvidas que não sabia que tinha.

Quero agradecer a Dra. Núbia que me abriu as portas da instituição e todos os funcionários do departamento de Oftalmologia do HUB pelo seu inestimável apoio, permitindo-me utilizar o ambulatório e me oferecendo as boas condições de trabalho.

Eu particularmente gostaria de agradecer ao Marco Antônio Cunha que sempre deu a sua contribuição nas fases críticas da pesquisa e que, ainda encontrou tempo para ler alguns capítulos extensivamente. Obrigada por fazer comentários pertinentes, pela gentileza de discutir pontos-chave da nossa análise, as suas observações relevantes, sem dúvida, contribuíram para o desenvolvimento do trabalho.

À Dra. Valéria Paes, por sua acolhida, o tempo que passamos juntas e por partilhar a sua experiência e conhecimento. Eles foram uma grande ajuda nos momentos mais delicados. Seu amor aos pacientes, suas qualidades humanas, que você tenha a força de minha admiração.

Agradecimentos especiais ao meu chefe Paulo Nery, pelo apoio, e compreensão, me permitindo afastar-me do trabalho para dedicar-me a este estudo.

À secretária do NMT Lúcia, sempre à disposição para resolver com simpatia, carinho e atenção, os problemas dos pós-graduandos.

À Érika, que abriu as portas do Arquivo Médico, com tanta dedicação, competência e carinho... eu também quero expressar a minha gratidão a toda sua equipe.

Quero expressar minha gratidão aos membros da comissão de defesa da dissertação professores Nubia Vanessa dos Anjos Lima Henrique de Faria, Luiz Fernando Junqueira Junior e Elza Ferreira Noronha por aceitarem avaliar este trabalho e por todos os seus comentários e críticas.

Às queridas Wanessa Rosas e Luciana Gallo, com quem compartilhei momentos significativos, das quais me lembrarei para sempre.

Sou grata a todos os meus amigos e colaboradores que, à sua maneira, contribuíram na elaboração deste trabalho. Os meus pensamentos vão especialmente para todos aqueles que, com uma palavra, me deram a força para continuar. Eu não pretendo citar nomes, todos irão se reconhecer nestas poucas linhas. Ao contrário do que possa aparentar, muitas vezes o silêncio tem muito a dizer, carregando em seu aparente vazio uma intensidade tamanha... muito mais significativa do que palavras ou gestos.

Por último, eu estendo meus sinceros agradecimentos à valiosa contribuição de todos os participantes da pesquisa que, muito gentilmente, atenderam ao meu convite e se dispuseram carinhosamente a doar seu tempo, compartilharam suas histórias, trazendo as informações que deram sentido ao trabalho e contribuíram para que sonhos e metas não ficassem pelo caminho.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Inervação autonômica do olho, mostrando o arco reflexo do reflexo pupilar à luz. ....	28
Figura 2 – Resposta acomodativa ocular .....	30
Figura 3 – Tonômetro de aplanção de Goldmann.....	48
Figura 4 – Ponto para fixação à distância .....	49
Figura 5 – Luxímetro .....	50
Figura 6 – Pupilômetro.....	52
Figura 7 – Visão interna do pupilômetro .....	52

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características dos pacientes e grupo comparativo.....	55
Tabela 2 - Média das medidas pupilares nos pacientes que receberam tratamento anti- <i>T. cruzi</i> por 60 dias ou não.....	56
Tabela 3 - Medidas dos diâmetros pupilares escotópicos em mm nos pacientes com doença de Chagas e grupo comparativo.....	57
Tabela 4 - Média dos diâmetros pupilares fotópicos em mm nos pacientes com doença de Chagas e grupo comparativo.....	57
Tabela 5 - Amplitude de constrição absoluta (ACA) após estímulo luminoso .....	58
Tabela 6 - Amplitude de constrição relativa (ACR) após estímulo luminoso	58
Tabela 7 - Diâmetro pupilar médio após pilocarpina 0,125% em ambos os olhos em chagásicos e grupo comparativo. ....	59
Tabela 8 - Amplitude de constrição relativa (%) após teste de pilocarpina a 0,125% .....	59
Tabela 9 - Hipersensibilidade à pilocarpina em pacientes com doença de Chagas.....	60
Tabela 10 - Pressão intraocular em ambos os olhos de pacientes chagásicos e grupo comparativo.....	60

## LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Prevalência de anisocoria no grupo chagásico e grupo comparativo.....	56
Gráfico 2 - Diâmetro pupilar escotópico .....	93
Gráfico 3 - Diâmetro pupilar fotópico.....	94
Gráfico 4 - Amplitude de constrição absoluta (ACA) após estímulo luminoso .....	95
Gráfico 5 - Amplitude de constrição relativa (ACR) após estímulo luminoso. ....	96
Gráfico 6 – Diâmetro pupilar após teste de hipersensibilidade à pilocarpina 0,125% .....	97
Gráfico 7 - Amplitude de constrição relativa (ACR) após pilocarpina 0,125% .....	98
Gráfico 8 - Pressão intraocular.....	99

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACA	Amplitude de constrição absoluta
Ach	Acetilcolina
ACR	Amplitude de constrição relativa
DBP	Diâmetro basal da pupila
DCA	Doença de Chagas Aguda
EW	Núcleo de Edinger-Westphal
GABA	Ácido $\gamma$ -aminobutírico
HUB	Hospital Universitário de Brasília
ICNIRP	International Commission on Non-Ionizing-Radiation Protection
ms	Milissegundos
MS	Ministério da Saúde
NMT	Núcleo de Medicina Tropical
NOP	Núcleo Olivar Pretectal
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PIO	Pressão Intraocular
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNC	Sistema Nervoso Central
SNP	Sistema Nervoso Parassimpático
SNS	Sistema Nervoso Simpático
<i>T. cruzi</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
<i>T. infestans</i>	<i>Triatoma infestans</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
WHO	World Health Organization

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>15</b>
1.1 Doença de Chagas .....	15
1.2 Deservação autonômica na doença de Chagas .....	16
1.3 Epidemiologia .....	18
1.4 A doença de Chagas e o olho.....	22
1.5 O Sistema nervoso autônomo (SNA).....	23
1.5.1 O Sistema Nervoso Parassimpático .....	24
1.5.2 Neurotransmissores.....	25
1.5.3 Aferências e eferências autonômicas .....	26
1.6 Anatomia e fisiologia da pupila .....	27
1.7 Resposta pupilar à luz .....	28
1.8 A miose na resposta de acomodação.....	29
1.9 Resposta pupilar à pilocarpina.....	30
1.10 Deservação parassimpática.....	31
1.11 Pressão intraocular .....	33
1.12 Avaliação do Sistema Nervoso Autônomo através da análise da pupila.....	35
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>37</b>
<b>3 OBJETIVOS.....</b>	<b>41</b>
3.1 Gerais .....	41
3.2 Específicos .....	41
<b>4 MÉTODOS .....</b>	<b>43</b>
4.1 Delineamento do estudo .....	43
4.2 Local em que os exames oculares foram realizados: .....	43
4.3 Duração da pesquisa .....	43
4.4 Definição clínica dos participantes .....	43
4.5 Amostra .....	44
4.5.1 Cálculo do Tamanho da Amostra .....	44

4.6 Critérios de inclusão .....	44
4.7 Critérios de exclusão .....	44
4.8 Avaliação laboratorial e exames complementares.....	44
4.9 Variáveis a investigar .....	45
4.9.1 Fase 1: Medida do diâmetro pupilar.....	46
4.9.2 Fase 2: Avaliação da pupila.....	47
4.9.3 Fase 3: Medida da pressão intraocular.....	47
4.9.4 Fase 4: Avaliação de reatividade pupilar à pilocarpina 0,125% 48	
4.10 Ambiente de realização das medidas .....	48
4.10.1 A intensidade de iluminação: Luminância .....	49
4.10.2 O estímulo luminoso .....	50
4.11 O Pupilômetro .....	50
4.12 Análise estatística .....	53
<b>5 RESULTADOS .....</b>	<b>54</b>
<b>6 DISCUSSÃO.....</b>	<b>61</b>
<b>7 CONCLUSÕES.....</b>	<b>75</b>
<b>8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO .....</b>	<b>87</b>
<b>APÊNDICES .....</b>	<b>90</b>

## RESUMO

Investigou-se possível deservação parassimpática ocular na doença de Chagas crônica. Sabe-se que muitas manifestações da doença de Chagas são por danos ao sistema nervoso parassimpático cardíaco e mionérico. Considerando que a inervação efetora pupilar é feita pelo sistema nervoso simpático e parassimpático e que a pressão intraocular é em parte influenciada por eles, realizaram-se medidas pupilares e da pressão intraocular para investigar danos ao sistema colinérgico ocular em pacientes com doença de Chagas. Para tanto, realizou-se pupilometria, teste de hipersensibilidade a pilocarpina 0,125% e medida da pressão intraocular (PIO), em indivíduos com e sem infecção chagásica. Mediu-se o diâmetro basal da pupila (DBP), a amplitude de constrição pupilar absoluta (ACA) e relativa (ACR) e o diâmetro pupilar após pilocarpina 0,125%. Pesquisou-se anisocoria e analisou-se a associação dos parâmetros com o tempo de diagnóstico, formas clínicas da doença e se o paciente realizou tratamento específico ou não. Resultados: A prevalência de anisocoria foi significativamente ( $p < 0,01$ ) maior em pacientes chagásicos do que em não chagásicos. Não houve associação entre as medidas pupilares e o tempo de diagnóstico ou realização de tratamento específico. Os pacientes chagásicos apresentaram valor médio do DBP ( $p < 0,01$ ), valor médio do diâmetro fotópico ( $p = 0,02$ ) e valor médio da ACA ( $p < 0,01$ ) significativamente menores do que os não chagásicos. A ACR não difere significativamente nos chagásicos dos não chagásicos ( $p = 0,39$ ). A hipersensibilidade ocorreu em 10% dos chagásicos no olho direito e em 2,5% no olho esquerdo. O valor médio da PIO teve significância marginal ( $p = 0,06$ ) entre os pacientes chagásicos e o grupo comparativo. Conclusão: Os dados sugerem que a análise pupilométrica e o teste de sensibilidade à pilocarpina podem ser um marcador para distinguir os pacientes com doença de Chagas com disfunção colinérgica. Tais medidas indicam que danos parassimpáticos em pacientes com doença de Chagas podem ocorrer no coração, no intestino, mas também no olho.

**Palavras-chave:** pupilometria; deservação parassimpática; doença de Chagas.

## ABSTRACT

We investigated possible ocular parasympathetic denervation in chronic Chagas disease. It is known that many Chagas' disease manifestations are due to damage to heart and myenteric parasympathetic nervous system. Whereas the efferent innervation of the pupil is made by sympathetic and parasympathetic, the nervous system and intraocular pressure is largely influenced by this system, we performed pupillary and intraocular pressure measurements to check possible damage to the ocular cholinergic system in Chagas' disease. Thus, we performed pupillometry, proceeded the hypersensitivity test to pilocarpine 0.125% and measurement of intraocular pressure (IOP) in individuals with and without Chagas' disease. We measured the scotopic pupil diameter (BPD), the absolute (ACA) and relative (ACR) pupillary constriction amplitude, pupil diameter after pilocarpine 0.125% and IOP. We searched for anisocoria and analyzed the association of the parameters with time from diagnosis, disease clinical forms and specific treatment length of time. Results: The prevalence of anisocoria was significantly ( $p < 0.01$ ) higher in patients with Chagas' disease than in non-chagasic. There was no association between pupillary measures and disease time from diagnose or anti trypanosoma treatment duration. Chagasic patients had mean value of BPD ( $p < 0.01$ ), mean value of photopic diameter ( $p = 0.02$ ) and ACA mean value ( $p < 0.01$ ) significantly lower than the non-chagasic individuals. The ACR does not differ significantly from chagasic to non-Chagas ( $p = 0,39$ ). Hypersensitivity occurred in 10% of Chagas disease in the right eye and 2.5% in the left eye. The mean IOP had marginal significance ( $p = 0,06$ ) between patients with Chagas disease and the comparative group. Conclusion: pupillometric analysis and pilocarpine hypersensitivity test may be a marker for distinguishing chagasic patients with cholinergic dysfunction. Such measurements indicate that parasympathetic damage in patients with Chagas' disease can occur not only in the heart, in the intestine and peripheral nervous system, but also in the eye.

**Keywords:** pupillometry; parasympathetic denervation; Chagas disease



## 6 DISCUSSÃO

Pupilometria consiste na medida do diâmetro pupilar. O diâmetro da pupila é controlado pelo nível de ativação dos bastonetes. Quando os bastonetes estão adaptados ao escuro, a pupila está dilatada ao máximo. Esta adaptação ao escuro não é um processo instantâneo. Embora haja um aumento imediato do diâmetro da pupila quando as luzes se apagam, dilatação adicional de 0,5 a 1mm é comum ao longo de 2 a 5 minutos (Brown *et al.*, 2008). Para garantir pupilometria exata, é essencial que o sistema de bastonetes esteja em um estado estável. Alguns estudos mostraram que 02 minutos de adaptação ao escuro é suficiente para alcançar uma adaptação retiniana estável a 01 lux de iluminação ambiente (Bradley *et al.*, 2010). Schallenberg *et al.* (2010) avaliaram o diâmetro da pupila com o pupilômetro Colvard após tempo de adaptação ao escuro de 1, 2, 5, 10 e 15 minutos a 0,04 lux e não encontraram nenhuma mudança significativa do diâmetro após 2 minutos ou mais de adaptação ao escuro, o que foi feito no nosso estudo.

Quanto à ordem das medidas, Bradley *et al.* (2011) e Muppidi *et al.* (2013) mostraram que testar o primeiro olho com um pupilômetro monocular não induz a constrição no segundo olho, desde que o participante seja instruído a manter a fixação estável à distância.

Considerando que a pressão intraocular exibe um ritmo circadiano, com um aumento durante a noite e uma diminuição durante o dia (Chiquet and Denis, 2004), as medidas foram realizadas todas no período matutino.

Estudos de Tzambazakis (2006) sugerem que, para várias intensidades de estímulo luminoso, o reflexo pupilar não é afetado significativamente, desde que maiores ou igual a 150 trolands<sup>3</sup>. Muppidi *et al.* (2013) analisaram índices pupilométricos com diferentes intensidades e

---

<sup>3</sup> Troland = (Luminância em cd/m<sup>2</sup>) x (área pupilar em mm<sup>2</sup>)

duração de estímulo luminoso para identificar a duração e o estímulo de luz que fornecem índices pupilares confiáveis e que sejam toleráveis. Relataram que aumentando a duração do estímulo de 20 para 240 milissegundos (ms) com intensidade luminosa fixa, não há alteração estatisticamente significativa nos índices e que estímulos luminosos de maior duração que 40 ms, não são tolerados, sem piscar.

Numerosos estudos relataram que o pupilômetro de Colvard® é confiável e reprodutível (Cheng and Lam 2004). Segundo Schallenberg (2010) a 0,04 lux a reprodutibilidade não mostrou nenhuma diferença de medição fora  $\pm 0,5$ mm para o pupilômetro Colvard®. Schmitz *et al.* 2003 sustentam, após compararem três tipos de dispositivos, que todos apresentaram boa confiabilidade e que o pupilômetro de Colvard® mostrou elevada confiabilidade geral: 97,1%.

Alguns aparelhos, como topógrafos e autorrefratores incorporam a função de medida do diâmetro pupilar sob visão binocular (com os dois olhos abertos), durante a medição da pupila. A cabeça do participante fica apoiada em um descanso de queixo e alça de testa, semelhantes aos de uma lâmpada de fenda. Não existe qualquer alvo de fixação à distância ou de perto e o campo periférico de visão do participante é reduzido pela máquina, o que pode gerar instabilidade acomodativa e induzir *Hippus* e miopia de acomodação e causar contração pupilar. Neste caso, os olhos não estão ocluídos da iluminação da sala. Bradley *et al.*, 2011 concluíram em seus estudos que estes instrumentos não possuem acurácia suficiente para a medida clínica do diâmetro da pupila adaptada ao escuro, sendo o fenômeno *Hippus* e miose de acomodação frequentes, sugerindo instabilidade acomodativa e talvez sensibilização psicogênica do perto.

O limiar para a definição de anisocoria não está definido na literatura. Chesnut *et al.*, 1994, em seu trabalho empregaram duas definições de assimetria pupilar (1mm e 3mm), alegando para tal que os critérios para identificar anisocoria nunca haviam sido definidos e consequentemente não eram claros. Acrescenta que, seguramente, nenhuma definição é ideal, pois

as análises empregando definições diferentes resultariam em diferentes especificidade e sensibilidade. Kohnen *et al.*, 2004, em seu estudo para avaliar a diferença individual no diâmetro da pupila escotópica considerou anisocoria, quando houve uma diferença igual ou maior que 0,5mm entre as pupilas.

Prata *et al.*, 1996 consideraram, em seu trabalho, anisocoria como a diferença entre os diâmetros pupilares entre os dois olhos, igual ou maior a 0,3mm. Como o pupilômetro de Colvard® faz medições a cada 0,5mm, foi considerada anisocoria em nosso trabalho a diferença entre os diâmetros pupilares dos dois olhos igual ou superior a 0,5mm no início da fase 1 (midríase máxima no escuro).

A prevalência de anisocoria em pacientes com doença de Chagas (27,5%) foi significativamente maior ( $p < 0,0001$ ) do que em pacientes não chagásicos (1,32%). Segundo Riddhiben, 2014 cerca de 20% dos indivíduos na população geral têm assimetria pupilar fisiológica. De acordo com dados da literatura, quase 10% da população saudável têm uma diferença de diâmetro pupilar não superior a 1mm em condições fotópicas de iluminação e até 20% dos casos - em escotópica (Boyчук, 2011). Em um estudo semelhante ao nosso, Prata *et al.*, 1995, observaram anisocoria em 10 (7,6%) pacientes chagásicos e em 3 (2,1%) participantes sem a doença, uma diferença que foi considerada estatisticamente significativa, e uma prevalência menor em chagásicos que a deste estudo, talvez refletindo uma maior sensibilidade para a detecção de anormalidades da pupila usando nossas técnicas. A medida no trabalho supracitado foi estabelecida pela simples inspeção e a pupilometria foi efetuada com régua milimetrada, enquanto que utilizamos o pupilômetro digital que proporciona uma medida objetiva do diâmetro pupilar com tecnologia infravermelha, sem necessidade de luz adicional e, portanto, sem estímulo constritor. É possível que a baixa sensibilidade do método por eles usado explique porque mesmo definindo anisocoria como uma diferença de 0,5mm entre os diâmetros pupilares dos dois olhos, enquanto eles consideraram uma diferença de 0.3mm,

encontramos maior prevalência de anisocoria. Em outro trabalho realizado por Prata *et al.*, 2000, utilizando uma amostra menor que a anterior, porém com outros métodos e aplicando os mesmos critérios para anisocoria (diferença de 0,3mm entre os olhos), preencheram o critério 25 casos (29,8%) no grupo chagásico, e no grupo controle, 10 participantes (11,9%), uma diferença entre os grupos estatisticamente significativa. Neste trabalho, as medidas pupilares foram obtidas por fotografias em slides com lente macro e flash e posicionadas régua milimetradas junto às bordas orbitárias inferiores, sendo as fotografias projetadas com magnificação e as pupilas medidas com paquímetro. Embora tenha havido um maior controle nas medidas pupilares neste segundo trabalho, ainda houve pouco controle do nível de iluminância, pelo uso do flash. Além disto, a complexidade do método que exige seleção apropriada e magnificação das fotos a serem analisadas, associada aos possíveis erros de paralaxe em mais de uma fase do exame pode ter tido impacto nos resultados. O nível de controle em nosso estudo foi maior, pois a medição do tamanho da pupila foi realizada através da aproximação de 0,5mm em todos os participantes, pelo pupilômetro digital, enquanto que no estudo supracitado foi realizada a pupilometria com régua. A anisocoria encontrada nos dois trabalhos de Prata e no nosso pode sugerir o acometimento do sistema nervoso autônomo ocular na doença de Chagas. Uma explicação possível para a anisocoria pode estar na história natural doença, afetando uma pupila primeiro e a outra, algum tempo depois, e não simultaneamente, evoluindo estes pacientes com envolvimento sequencial com assimetria do diâmetro pupilar. Prata *et al.*, 1995 não fazem considerações a possíveis mecanismos fisiopatológicos que poderiam estar envolvidos.

Tem sido relatado que o tamanho da pupila diminui com o avançar da idade. Uma pesquisa recente realizada em pupilas adaptadas ao escuro de um pequeno número de adultos sem história de doença ocular mostra um tamanho máximo de pupila entre as idades de 20 a 29 diminuindo em seguida até os 80 anos (Bradley *et al.*, 2010).

Cohen *et al.*, 2004 não encontraram correlação entre o diâmetro da pupila escotópica e o equivalente esférico de refração objetiva (grau do paciente). Seus resultados não alcançaram significância estatística entre o tamanho da pupila escotópica e o erro de refração objetiva.

Segundo Koch *et al.*, 1991 a cor da íris não parece ser um fator importante na determinação do tamanho da pupila ou sua capacidade de resposta.

Em um estudo em que determinou os fatores que poderiam influenciar o tamanho da pupila, Hsieh *et al.*, 2007, concluíram que não há correlação entre o diâmetro pupilar e o erro refrativo (grau do paciente), nem encontraram diferenças entre homens e mulheres.

Portanto, na análise estatística utilizada neste trabalho, fez-se o ajuste apenas para a idade dos participantes.

A prevalência de anormalidades pupilares não mostrou variação significativa de acordo com a duração ou forma clínica da doença de Chagas, não nos permitindo sugerir se a disfunção autonômica parassimpática pupilar ocorreria antes de disfunção dos órgãos alvos e poderia ajudar a identificar adequadamente aqueles pacientes com disfunção autonômica parassimpática inicial que desenvolveriam a neuropatia clínica. Também não observamos diferenças no diâmetro da pupila entre os pacientes que receberam ou não o tratamento específico.

Outra observação importante do nosso estudo é que o diâmetro basal da pupila, que pode ser facilmente medido durante a avaliação clínica de rotina foi significativamente menor ( $p < 0,01$ ) entre os pacientes comparados ao grupo controle, quando as análises foram corrigidas para a idade. Esperávamos uma dilatação pupilar devido a redução da ativação parassimpática com predominância relativa da ativação simpática. Entretanto, ao invés de aumento do diâmetro pupilar, encontramos uma diminuição significativa. Estudos anteriores demonstraram que pessoas com diabetes têm um tamanho pupilar de repouso menor e amplitude do reflexo menor do

que aqueles sem essa condição, mesmo antes que a doença seja clinicamente aparente (Pittasch *et al.*, 2002; Ferrari *et al.*, 2007; Ferrari *et al.*, 2010). A presença de hipersensibilidade de deservação na via parassimpática em pacientes diabéticos poderia explicar este achado de tamanho da pupila adaptada ao escuro menor, mesmo admitindo que o sistema simpático esteja intacto, e o mecanismo para isto ser semelhante ao observado em pupila tônica (Wirtschafter *et al.* 1978). Cahil *et al.*, 2001 acreditam que no diabetes existe perda crônica, cumulativa da inervação parassimpática resultando em hipersensibilidade de deservação. Esta perda gradual e prolongada das fibras colinérgicas e hipersensibilidade a acetilcolina poderiam explicar por que os diabéticos com maior tempo de doença, em seu estudo, com deservação parassimpática demonstrável, tinham pupilas pequenas em vez de grandes. Acreditamos que o mesmo mecanismo poderia explicar os resultados do presente estudo, em que encontramos um diâmetro pupilar basal no grupo dos pacientes chagásicos significativamente menor do que nos pacientes do grupo comparativo. No entanto, a fisiopatologia deste fenômeno, assim como sua incidência, ainda não está devidamente esclarecida.

Outra explicação para o diâmetro pupilar menor em pacientes chagásicos, poderia ser a presença de auto anticorpos circulantes antirreceptores muscarínicos de acetilcolina (mAChR). Segundo Sterin-Borda *et al.* 2002, em seus estudos, foram identificados auto anticorpos contra mAChR no soro de pacientes com doença de Chagas crônica com megacólon que interagem com receptor muscarínico de acetilcolina no cólon: há evidências que eles exercem uma atividade agonista muscarínica-like associada à ativação de M2 mAChR. Estes anticorpos foram associados com a presença de disautonomia cardíaca e / ou acalasia, além de aumentarem o tônus contrátil e redução AMPc, responsável pelo relaxamento no cólon distal através da ativação de M2 mAChR.

“O dano neuronal, associado à presença de auto anticorpos contra receptores de acetilcolina muscarínicos demonstrado em pacientes

chagásicos com megacólon, provavelmente contribui para a hiperreatividade à estimulação colinérgica encontrada no músculo liso colônico destes pacientes e que ocorre como resultado de deservação.” Iantorno, 2007:464 <sup>4</sup>.

Portanto, acreditamos ser possível que este mecanismo também possa contribuir para o menor diâmetro pupilar encontrado nos pacientes chagásicos, ou seja, a estimulação do músculo esfíncter da pupila por auto anticorpos “agonistas-like” presente no soro destes pacientes.

As respostas à luz foram significativamente maiores (diâmetros pupilares menores) no grupo chagásico em comparação com aqueles do grupo sem doença de Chagas, vistas na média pupilar fotópica ( $p = 0,02$ ) A amplitude de contração absoluta (ACA) foi significativamente menor nos pacientes chagásicos em relação ao grupo comparativo ( $p < 0,01$ ), levando a crer que a constrição pupilar no grupo dos pacientes chagásicos foi menor que no grupo comparativo. No entanto, quando levamos em consideração o diâmetro pupilar inicial (amplitude de constrição relativa - ACR) não encontramos tal diferença, mostrando a influência do diâmetro pupilar inicial no diâmetro final.

Hipersensibilidade é o comportamento de um órgão efector após deservação em que ele demonstra função aumentada em resposta a um estímulo que anteriormente era muito fraco para gerar tal resposta (Jacobson, 1998). A pilocarpina, diluída a 0,125%, habitualmente é a droga utilizada para o teste de hipersensibilidade colinérgica nos casos suspeitos de deservação. A íris com sistema colinérgico intacto não responde a esta concentração. Neste trabalho procurou-se avaliar se um possível dano ao sistema parassimpático dos músculos intraoculares poderia causar uma hipersensibilidade colinérgica nestes músculos denervados, como ocorre na síndrome de Adie, mesmo não tendo observado nenhum caso de pupila

---

<sup>4</sup> “The neuronal damage, associated to the presence of autoantibodies against muscarinic acetylcholine receptors demonstrated in chagasic patients with megacolon, likely accounts for the hyperreactivity to cholinergic stimulation found in colonic smooth muscle of these patients and occurring as a result of denervation.”

tônica, típica das lesões parassimpáticas pós-ganglionares, que se caracteriza por midríase. Ao contrário, todos os participantes do estudo apresentavam bom reflexo fotomotor.

Na década de 1930, Walter Cannon e Arturo Rosenblueth formularam alguns conceitos sobre o comportamento fisiológico das estruturas denervadas que ficaram conhecidos como a "Lei de Cannon". Cannon afirmou que a hipersensibilidade poderia ocorrer a partir de lesões em qualquer local da via neuronal para o órgão efector, tanto pré-ganglionar como pós-ganglionar. Testes para hipersensibilidade do esfíncter da íris usando um agonista colinérgico diluído é apenas uma extensão da Lei de Cannon de deservação aplicada à pupila (Cannon, 1939 apud Jacobson 2000).

Ao teste de pilocarpina, 08 (10%) pacientes apresentaram critérios para hipersensibilidade no olho direito, 02 (2,5%) no olho esquerdo e 01 (1,25%) em ambos os olhos, sugerindo disfunção colinérgica em algum ponto na via parassimpática para a íris. O desenvolvimento de hipersensibilidade de músculos lisos requer a interrupção da transmissão colinérgica. Embora pareça claro que hipersensibilidade colinérgica possa ocorrer com lesões pré-ganglionares, Loewenfeld, 1999 diz que a lesão pré-ganglionar causa hipersensibilidade menos intensa em comparação com lesões pós-ganglionares. Mais tarde, ele afirma que em pacientes com reações hipersensíveis leve ou moderada, não é possível descartar uma lesão pré-ganglionar já que lesões pós-ganglionares parciais e lesões pré-ganglionares mais extensas produzem o mesmo grau de hipersensibilidade.

Conforme relataram Levin e Arnold, 2005 (*apud* Kyung-Min and Ungsoo, 2013) a hipersensibilidade colinérgica pode diminuir ao longo do tempo devido à reinervação dos segmentos do esfíncter da íris por nervos colinérgicos da acomodação ao longo dos 2 - 4 meses seguintes, após a lesão. Com isto, muitos pacientes podem não apresentar mais alteração no teste de hipersensibilidade, numa fase mais adiantada no curso da doença.



Interessante em nosso estudo foram os resultados divergentes no teste de pilocarpina, em relação à lateralidade do olho, quando encontramos um valor médio do diâmetro pupilar significativamente menor no olho direito do que no esquerdo ( $p < 0,01$ ). Não encontramos explicação clínica para a diferença destas medidas. O fato de realizar as medidas primeiro no olho direito não deve ter influenciado o resultado, já que as medidas pupilométricas sem o emprego de pilocarpina não conduziram a quaisquer diferenças laterais, quando a ordem de exame foi a mesma, sugerindo que as diferenças encontradas não se devem a erros sistemáticos. Bar *et al.*, 2005, ao investigarem as diferenças entre os olhos direito e esquerdo, encontraram um tamanho pupilar consideravelmente maior (parâmetro para tônus simpático) no olho esquerdo, enquanto que os parâmetros parassimpáticos foram significativamente mais pronunciados na pupila direita. Em seu trabalho, o olho esquerdo foi sempre examinado primeiro. Este estudo levanta a questão da lateralização hemisférica da função autonômica, relatada por vários autores (Zamrini *et al.*, 1990, Yoon *et al.*, 1997, Robinson *et al.*, 1997).

Vários estudos têm sugerido essa lateralização hemisférica no controle autonômico cardíaco (Wittling *et al.*, e Hilz *et al.*, *apud* Bär *et al.*, 2005). Foram relatadas também assimetrias laterais em relação ao processamento de estímulos visuais, auditivos e emocionais (Hugdahl and Davidson, *apud* Silva *et al.*, 2008).

É possível que os parâmetros, no teste de pilocarpina, tiveram influência parassimpática pela medicação (pilocarpina) mesmo que diluída. Não está claro, no entanto, em que extensão e se realmente a medida foi influenciada por ela nesta concentração. Também não está claro o porquê de os participantes sem doença de Chagas também apresentaram tal diferença na lateralidade do diâmetro pós pilocarpina, já que eles, aparentemente, não têm qualquer motivo para apresentar hipersensibilidade colinérgica. É possível que estes resultados, embora estatisticamente significativos, não sejam clinicamente relevantes. Uma vez que o SNA recebe estímulos bilaterais de regiões corticais e subcorticais, outros estudos são necessários

para enfrentar a questão da dominância cerebral da função autonômica de forma adequada.

O valor médio de pressão intraocular não diferiu significativamente em pacientes chagásicos em relação a pacientes não chagásicos, independente da lateralidade do olho, embora o valor  $p = 0,06$  encontrado tenha sido limítrofe. Prata *et al.*, 1995 e Prata *et al.*, 2000 encontraram pressão intraocular diminuída em pacientes chagásicos em relação ao grupo controle.

Alguns autores (Lewallen *et al.*, 1989) mediram a pressão intraocular de pacientes com hanseníase, como uma indicação de disfunção autonômica ocular, encontrando pressão intraocular média significativamente menor nos pacientes do que nos controles.

O estudo de Luna *et al.*, 1997 mostrou diferença significativa na pressão intraocular entre pacientes chagásicos crônicos e controles ao assumirem a posição vertical. Nesta situação a PIO caiu significativamente nos chagásicos, mas não se alterou nos controles. Uma possível explicação, segundo os autores, seria uma alteração no sistema ocular autonômico que regula a pressão ocular e a possível existência de mecanorreceptores sensíveis ao estiramento mecânico no esporão escleral com funções barorreceptores-like, semelhantes aos encontrados no coração, e também a possível existência de uma via aferente pelos nervos ciliares que responde para restaurar o equilíbrio na queda súbita na PIO.

Em relação à pressão intraocular, o controle autonômico é mais complexo do que o controle da dinâmica da íris. Além da regulação do fluxo sanguíneo ocular, a produção de humor aquoso e a pressão intraocular (PIO) pelas vias tradicionais do SNA, Neuhuber and Schrödl, 2011 sustentam que as fibras nervosas aferentes do nervo trigêmeo, há muito consideradas como puramente sensoriais mediando reflexos protetores, também influenciam vasos sanguíneos intraoculares e músculos lisos, através da liberação local de vários peptídeos, representando, assim, um componente neuronal autonômico adicional. Estudos experimentais mostraram que o sistema

colinérgico tem pouca influência sobre a taxa de *turnover* do humor aquoso (Jacobson, 1990).

A influência dos neurônios autonômicos na produção do humor aquoso ocorre não só através da inervação dos processos ciliares pelos neurônios simpático adrenérgico, parassimpático colinérgico/peptidérgico e sensoriais peptidérgicos, mas também, através da regulação do fluxo sanguíneo. (Jumblatt, 2000)

O nível da pressão intraocular resulta do equilíbrio entre a produção de humor aquoso, o fluxo de drenagem e a perfusão da coroide. Tanto a malha trabecular como a vasculatura episcleral como componentes-chave do aparato de drenagem, são densamente inervados por neurônios simpáticos, parassimpáticos, sensoriais e intrínsecos (May *et al.*, 2002, Selbach, 2009). No entanto, existem diferenças significativas na contribuição relativa dos respectivos componentes. De particular interesse são as fibras sensoriais peptidérgicas e não-peptidérgicas e as terminações na rede trabecular e espóreo escleral, o que sugere a detecção de variações da PIO sua regulação reflexa no restabelecimento da pressão. (Tamm *et al.*, apud Neuhuber *et al.*, 2011)

Os resultados de Luna *et al.* (1997) no teste postural mostraram que, em pacientes chagásicos crônicos a pressão intraocular caiu significativamente na posição vertical, mostrando uma diferença significativa entre o grupo chagásico e o grupo controle no que diz respeito ao efeito de alterações posturais na pressão intraocular. Tais resultados podem ser explicados por uma alteração no sistema autonômico que poderia governar a mudança na pressão intraocular.

Embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa em relação à pressão intraocular, o valor de *p* (0,06) foi limítrofe e o tamanho da amostra pode não ter sido suficiente para detectar diferenças.

No grupo dos pacientes, 04 estavam em uso de carvedilol e 02 em uso de propranolol. O carvedilol é um inibidor pós-sináptico dos receptores

$\alpha_1$   $\beta$  1-3 adrenérgicos. Propranolol é um anti-hipertensivo, com propriedades simpatomiméticas via bloqueio do receptor  $\beta$ - adrenérgico periférico no leito vascular. Consideramos a possibilidade de um bloqueio adrenérgico por estes agentes, induzir um aumento da resposta pupilar a luz (miose), seja por antagonismo direto dos efeitos da noradrenalina nos receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos na íris ou por inibição da atividade parassimpática nos receptores centrais  $\alpha_2$ -adrenérgicos do núcleo de Edinger-Westphal, por um aumento da atividade simpática. No entanto, Koudas *et al.*, (2009) sustentam que, em seus estudos para determinar os efeitos autonômicos do propranolol, a droga não teve efeitos sobre as funções pupilares, sugerindo que os receptores  $\beta$ -adrenérgicos não estão envolvidos na regulação central da função pupilar. Além disto, o carvedilol não teve efeito significativo sobre o tamanho da pupila em comparação com placebo, de acordo com trabalhos anteriores (Hirohashi *et al.*, 1990 *apud* Hysek and Liechti, 2012). Os dados sugerem que os receptores  $\alpha_1$ -adrenérgicos na íris contribuem minimamente para midríase induzida por drogas simpatomiméticas administradas sistemicamente e que a inibição parassimpática central pode ser mais relevante, segundo Hysek and Liechti (2012).

“Uma pequena parcela de nossos pacientes estava sob tratamento com betabloqueadores que teoricamente poderia interferir com o tamanho e motilidade da pupila. No entanto, não temos conhecimento de nenhuma referência atualmente disponível sobre o possível efeito do uso regular de tal medicação no tamanho e motilidade da pupila.” Keivanidou *et al.*, 2010:71<sup>5</sup>.

Sabemos que as drogas usadas no tratamento da doença de Chagas são potencialmente neurotóxicas e que polineuropatias, parestesias e polineurites de nervos periféricos são geralmente relatadas com o uso de benznidazol. Defaria *et al.*, (1986) acompanharam pacientes chagásicos antes e após o tratamento com benznidazol, para analisar a ação do medicamento

---

<sup>5</sup> “A low percentage of our patients were under treatment with beta-blockers that could possibly interfere with pupil size and mobility. However, we know of no reference currently available concerning the possible effect of the systematic use of such medication on pupil size and mobility.”

sobre o sistema nervoso periférico, encontrando sinais de polineuropatia periférica, com alterações sensitiva e motora. Seus achados evidenciaram ser o benznidazol, neurotóxico, causando polineuropatia periférica dose-dependente, possivelmente com efeito cumulativo, sendo mais severa nos pacientes com evidências de deservação periférica antes do tratamento. Tais dados sugerem a possibilidade de lesão, provavelmente agravando os pacientes já parcialmente afetados pela própria tripanossomíase. Alguns pacientes permaneceram com sequelas vários meses após a suspensão da droga. Embora tais estudos se refiram à polineuropatia periférica e não tenhamos encontrado relatos de neurotoxicidade a pares cranianos, consideramos a possibilidade que as alterações encontradas poderiam decorrer do uso da medicação e não da doença em si ou agravamento das alterações secundárias à própria doença.

Essas suposições são encorajadas pelos achados de Oliveira *et al.* (2010) que detectaram comprometimento simpático durante o *tilt* teste de pacientes chagásicos crônicos tratados com benznidazol, sugerindo alterações do sistema nervoso autônomo poderiam ser parcialmente explicadas pela neurotoxicidade do benznidazol. Porém o benznidazol pode causar neuropatia periférica geralmente no final do tratamento e não no início. Neste estudo não observamos diferenças entre os pacientes que receberam o tratamento específico daqueles que não receberam, nem entre aqueles que receberam tratamento apenas por pouco dias.

Embora seja difícil tirar conclusões sobre um processo longitudinal da evolução da doença de Chagas a partir de estudo transversal como este, a análise da pupila utilizando o teste pupilométrico pode ser um marcador para distinguir os pacientes com disfunção colinérgica do SNA. A hipersensibilidade da pupila a pilocarpina diluída sugere uma lesão à inervação parassimpática da íris e a possibilidade de que os danos colinérgicos em pacientes com doença de Chagas podem estar relacionados não só com alterações no coração, do intestino e sistema nervoso, mas também no olho.

Uma possível limitação deste estudo é de arredondamento da medição na escala de 0,5mm no interior do pupilômetro de Colvard®, sendo subjetivo o direcionamento para o maior ou menor valor. Este efeito pode aumentar se o dispositivo não estiver posicionado exatamente perpendicular no olho do doente por uma distorção óptica.

Na literatura estudada não foram encontradas quaisquer publicações que discutiam se o teste de pilocarpina devia ser realizado em condições fotópicas ou escotópicas ou se as condições de iluminação poderiam influenciar o teste.

Produção lacrimal prejudicada pode ocorrer em falência autonômica primária, não sabemos se ocorre diminuição da produção lacrimal na disfunção autonômica na doença de Chagas, o que poderia interferir na absorção da pilocarpina e alterar o resultado do teste de sensibilidade.

Os erros de medição podem ocorrer devido à falha na adaptação adequada do participante ao escuro, miose acomodativa, falha para evitar paralaxe (leitura errada da escala de graduação, ocasionado desvio do ângulo de visão do observador), falha ao ler o retículo, ou lembrança imprecisa das leituras durante a anotação da medida correta. Outros fatores que poderiam ter influenciado a reação pupilar à luz são a situação emocional, sono e nível de atenção e *stress* do participante. Alterações relacionadas ao examinador e ao aparelho podem ter reflexo sobre os valores absolutos obtidos. Essas variáveis foram todas controladas durante as aferições. Além disto, é potencialmente possível que as medidas do reflexo da pupila irão variar durante o dia no mesmo indivíduo com variação nos estados fisiológicos.

Uma limitação do estudo é que nós não avaliamos o efeito da permeabilidade da córnea, o que pode influenciar a reatividade farmacológica da pupila. Existem grandes variações interindividuais na capacidade da pilocarpina de penetrar a córnea normal. Hipoestesia corneana também pode afetar a absorção do fármaco. O grau de exposição à luz pode influenciar a sensibilidade colinérgica pupilar. Estas possíveis variáveis de confusão devem ser controladas em estudos posteriores

## 8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Álvarez JM, Fonseca R, Silva HB, Marinho CRF, Bortoluci KR, Sardinha LR, Epiphany S, Lima MRD. [capturado em 20 abr 2015]. Chagas Disease: Still Many Unsolved Issues. *Mediators Inflamm*. Disponível em [www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles)

Atias AM, Morales MN, Muñoz PC, Barría MC. (1985). Ocular Involvement in Congenital Chagas'Disease. *Rev. Chil. Pediatr*. 56(3) 137-141.

Bacal F, Silva CP, Pires PV, Mangini S, Fiorelli AI, Stolf NG, Bocchi EA. (2010). Transplantation for Chagas' disease: an overview of immunosuppression and reactivation in the last two decades. *Clin Transplant*. Mar.24 (2): E29-34

Bär KJ, Boettger MK, Schulz S, Harzendorf C, Agelink MW. (2008). The interaction between pupil function and cardiovascular regulation in patients with acute schizophrenia. *Clin Neurophysiol* 119(10): 2209–13

Bär KJ, Boettger MK, Till S, Dolicek J, Sauer H. (2005). Lateralization of pupillary light reflex parameters. *Clinical Neurophysiology*. 116:790–798.

Bär KJ, Schulz S, Koschke M, Harzendorf C, Gayde S. (2009). Correlations between the autonomic modulation of heart rate, blood pressure and the pupillary light reflex in healthy subjects. *J Neurol Sci* 279(1–2): 9–13

Bellmonte C, Simon J, Gallego A. (1971). Effects of intraocular pressure in changes on the afferent activity of ciliary nerves. *Exp Eye Res*. 12: 342-55

Bern C and Montgomery SP. (2009). An estimate of the burden of Chagas disease in the United States. *Clin Infect Dis*. 49(5): e52.

Bern C. (2015). Chagas'Disease. *N Engl J Med*. Jul; 373 (5):456-66).

Boyчук, Im. (2011). Frequency of anisocoria in patients with asthenopia. *Acta ophthalmologica*. Vol: 89

Bradley JC, Anderson JE, Xu KT, Brown SM. (2005). Comparison of Colvard pupillometer and infrared digital photography for measurement of the dark-adapted pupil diameter. *Journal of cataract and refractive surgery*. Nov; 31 (11):2129-32.

Bradley JC, Bentley KC, Mughal AI, Brown SM. (2010). Clinical performance of a handheld digital infrared monocular pupillometer for measurement of the dark-adapted pupil diameter. *J Cataract Refract Surg*. Feb; 36(2):277-81

Bradley JC, Cohn CD, Wu PW, Brown SM. (2011). Comparison of a monocular pupillometer and the pupillometry function of a binocular free-viewing autorefractor. J Cataract Refract Surg. Jul; 37(7):1257-62.

Bremner F and Smith S. (2006). Pupil findings in a consecutive series of 150 patients with generalized autonomic neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. Oct; 77(10): 1163–1168.

Bremner F. (2009). Pupil evaluation as a test for autonomic disorders. Clin Auton Res. 19(2): 88–101

Bremner FD and Smith SE. (2006). Pupil Abnormalities in Selected Autonomic Neuropathies. Journal of Neuro-Ophthalmology. 26:209–219.

Brown SM, Bradley JC, Khanani AM. (2008). Dark Adaptation Is Critical for Accurate Pupil Measurement. Letter. Arch Ophthalmology. April. Vol.126 (4), p.584 (1)

Burtis DB, Heilman KM, Mo J, Wang C, Lewis GF, Davilla MI, Ding M, Porges SW, Williamson JB. (2014). The Effects of Constrained Left versus Right Monocular Viewing on the Autonomic Nervous System. Biol Psychol. Jul; 100: 79-85

Cahill M, Eustace P, de Jesus V. (2001). Pupillary autonomic denervation with increasing duration of *Diabetes mellitus*. Br J Ophthalmology. 85:1225-30.

Capao FJA, Falcao RF, Castro-Correia J. (2003). Assessment of autonomic function in high-level athletes by pupillometry. Autonomic neurosciences. Basic Clin, 104: 66–72.

Cheng AC and Lam DS. (2004). Comparison of the Colvard pupillometer and the Zywave for measuring scotopic pupil diameter. J Refract Surg. May-Jun; 20(3):248-52.

Chesnut RM, Gautille, Theresa RN, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LE. (1994). The Localizing Value of Asymmetry in Pupillary Size in Severe Head Injury: Relation to Lesion Type and Location. Neurosurgery Issue: Volume 34(5), May, p 840–846

Chiquet C and Denis P. (2004). Bases neuro-anatomiques et physiologiques des variations de la pression intra-oculaire. Journal Francais D'ophtalmologie. Vol 27 - N° HS2.11-18 - septembre 2001; 293(5530):694.

Cohen JE and Gürtler RE. (2001) Modeling household transmission of American trypanosomiasis. Science. 27 July. Vol 293

Coppeto JR, Monteiro MLR, Young D. (1985). Tonic pupils following oculomotor nerve palsies. Ann Ophthalmol 17:585-588.



Datta S, Biswas NR, Saxena R, Deepak KK, Menon V, Garg SP, Tandon R. (2005). Ocular and cardiovascular autonomic function in diabetic patients with varying severity of retinopathy. *Indian J Physiol Pharmacol*. Apr; 49(2): 171-8.

Dávila DF, Donis JH, Torres A, Ferrer JA. (2004). A modified and unifying neurogenic hypothesis can explain the natural history of chronic Chagas heart Disease. *International Journal of Cardiology* 96 191–195

Defaria CR, De Melo-Souza SE, Rassi A. (1986). Peripheral polyneuropathy induced by benzonidazole in the treatment of Chagas' disease. *Arq Neuropsiquiatr*. Jun; 44(2):125-9.

Dias JCP. (2004). The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 22: 147-156, Jul-Set, 1989. Pupillography refines the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *J Neurol Sci*. 222(1–2): 75–81

Feliciangeli MD, Campbell-Lendrum D, Martinez C, Gonzalez D, Coleman P, Davies C. (2003). Chagas disease control in Venezuela: lessons for the Andean region and beyond. *Trends Parasitol*; 19(1): 44.

Ferrari GL, Marques JL, Gandhi RA, Emery CJ, Tesfaye S, Heller SR. (2007). An approach to the assessment of diabetic neuropathy based on dynamic pupillometry. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*; 557–560.

Ferrari GL, Marques JL, Gandhi RA, Heller SR, Schneider FK, Tesfaye S *et al*. (2010). Using dynamic pupillometry as a simple screening tool to detect autonomic neuropathy in patients with diabetes: a pilot study. *Biomed Eng.*; 9: 26.

Flores-Chaves M, Faez Y, Olalla JM, Cruz I, Gárate T, Rodriguez M, Blanc P, Cañavate C. (2008). Fatal congenital Chagas' disease in a non-endemic area: a case report. *Cases Journal*. 1: 302.

Fotiou F, Fountoulakis KN, Goulas A, Alexopoulos L, Palikaras A. (2008). Automated standardized pupillometry with optical method for purposes of clinical practice and research. *Clinical Physiology*. Volume 20, Issue 5.

Fröhlich SJ, Miño de Kaspar H, Perán R, de Bilbao VN, Schinini A. (1997) Rojas de Arias A e outros. Intraocular involvement of Chagas disease (American trypanosomiasis). *Studies in Paraguay/South America. Ophthalmologie*. Mar; 94(3):206-10.

Gamlin PD. (2006). The pretectum: connections and oculomotor-related roles. *Prog Brain Res*, 151 pp. 379–405

Gascon J, Bern C, Pinazo MJ. (2010). Chagas disease in Spain, the United States and other non-endemic countries. *Acta Trop*. 115 (1-2):22.

Gavriyski V. (1995). Human pupillary light reflex during and after two fold Valsalva maneuver. J Auton Nerv Syst, 54: 247–252.

Gurtler RE, Cohen JE, Cecere MC, Lauricella MA, Chuit R, Segura EL (1998). Influence of humans and domestic animals on the household prevalence of *Trypanosoma cruzi* in *Triatoma infestans* populations in northwest Argentina. Am J Trop Med Hyg. 58(6):748.

Gürtler RE. (2009). Sustainability of vector control strategies in the Gran Chaco Region: current challenges and possible approaches. Mem Inst Oswaldo Cruz. Jul; 104 Suppl 1:52-9.

Hemmige V, Tanowitz H, Sethi A. (2012) *Trypanosoma cruzi* infection: a review with emphasis on cutaneous manifestations. Int J Dermatology. May; 51(5): 501-508

Hsieh YT and Hu FR. (2007). The correlation of pupil size measured by Colvard pupillometer and Orbscan II. J Refract Surg. Oct; 23(8):789-95.

Hysek C and Liechti M. (2012). Effects of MDMA alone and after pretreatment with reboxetine, duloxetine, clonidine, carvedilol and doxazosin on pupillary light reflex. Psychopharmacology, vol.224 (3), pp.363-376

Iantorno, G. (2007). The enteric nervous system in chagasic and idiopathic megacolon. The American journal of surgical pathology vol: 31 iss: 3 pg: 460 - 8

ICNIRP. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection. (2005). Adjustment of guidelines for exposure of the eye to optical radiation from ocular instruments. Optical Society of America. April. Vol. 44, No. 11

Idiaquez J. (1992). Parasympathetic denervation of the iris in Chagas' disease Clinical Autonomic Research 2, 277-279

Idiaquez JC, García-Ortiz RO, Alonso RK. (1988). Parasympathetic Denervation of the Iris in Uremia. Ann Intern Med.; 109(11):929.

Jacobson DM and Vierkant RA. (1998). Comparison of cholinergic supersensitivity in third nerve palsy and Adie's syndrome. J Neuroophthalmol. Sep; 18(3):171-5

Jacobson DM. (1990). Pupillary responses to dilute pilocarpine in preganglionic 3rd nerve disorders. *Neurology* 40:804–808.

Jacobson DM. 2000. Cholinergic supersensitivity of the pupil has testing for it outlived its diagnostic utility? Marshfield, Wisconsin North American Neuro-Ophthalmology Society Annual Meeting

- Jain S, Siegle GJ, Gu C, Moore CG, Ivanco LS, *et al.* (2011). Autonomic insufficiency in pupillary and cardiovascular systems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 17(2): 119–22
- Joos KM, Kakaria SK, Lai KS, Shannon JR, Jordan J. (1998). Intraocular pressure and baroreflex failure. Research Letter. *The Lancet* • Vol 351 • June 6.
- Jumblatt JE. (2000). Innervation and pharmacology of the iris and ciliary body. *Nervous Control of the Eye*, Harwood Academic Publishers, Amsterdam pp. 1-40
- Junqueira Jr LF. (2012). Insights into the clinical and functional significance of cardiac autonomic dysfunction in Chagas disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* Mar-Apr; 45(2): 243-52.
- Keivanidou A, Fotiou D, Arnaoutoglou C, Arnaoutoglou M, Fotiou F. (2010). Evaluation of autonomic imbalance in patients with heart failure: a preliminary study of pupillomotor function. *Cardiol J* 17(1): 65–72.
- Köberle F. (1968). Chagas' Disease and Chagas' Syndromes: The Pathology of American Trypanosomiasis. *Advances in Parasitology*. Volume 6, pages 63–116
- Koch DD, Samuelson SW, Haft EA, Merin LM. (1991). Pupillary size and responsiveness. Implications for selection of a bifocal intraocular lens. *Ophthalmology*. Jul; 98(7):1030-5.
- Kohnen EM. (2004). Scotopic pupil size in a normal pediatric population using infrared pupillometry. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. Vol: 242 iss: 1 pg: 18 -23
- Koudas V, Nikolaou A, Hourdaki E, Giakoumaki S, Roussos P. Bitsios P. (2009). Comparison of ketanserin, buspirone and propranolol on arousal, pupil size and autonomic function in healthy volunteers. *Psychopharmacology*. Vol. 205 :( 1), pp.1 –9
- Kwon HJ and Kim HY. (2009). A pharmacologic pupillary test in the diagnosis of diabetic autonomic neuropathy. *Korean J Ophthalmol*. Dec; 23(4):291-5.
- Kyung-Min Koh and Ungsoo Samuel Kim. (2013). Characteristics of pupillo-accommodative functions according to time of onset, gender and age in tonic pupil. *Int J Ophthalmol*. 6(5): 659–661.
- Lent H and Wygodzinsky P. (1979). Revision of the *Triatominae* (Hemiptera, Reduviidae), and their significance as vectors of Chagas' disease. *Bull Am Mus Nat Hist*. 63:123.

Lewallen S, Courtright P, Lee HS. (1989). Ocular autonomic dysfunction and intraocular pressure in leprosy. J Ophthalmol - December 1, 73 (12); 946-9

Loewenfeld IE. (1999). The Pupil: Anatomy, Physiology, and Clinical Applications. Butterworth-Heinemann, Boston.

Luna JD, Sonzini EE, Diaz HD, Iosa DJ, & Jufirez CE. (1997). International Ophthalmology 20: 329-332. Anomalous intraocular pressure changes in Chagas' disease elicited by postural test.

Lundy-Ekman L. (2011). Neurociência: Fundamentos para Reabilitação. Elsevier, Brasil.

Machado CR, Gomez MV, Machado AB. (1987). Changes in choline acetyltransferase activity of rat tissues during Chagas' disease. Braz J Med Biol Res; 20:697-702

Marin-Neto JA, Maciel BC, Simões MV. (2007) Pathogenesis of Chronic Chagas Heart Disease. Circulation. 115: 1109-1123. opsin.

Matsumoto SC, Labovsky V, Roncoroni M, Guida MC, Giménez L, Mitelman J, Gori H. (2006). Retinal dysfunction in patients with chronic Chagas' disease is associated to anti-*Trypanosoma cruzi* antibodies that cross-react with rhodopsin. The FASEB Journal. January 19.

May CA, Fuchs AV, Scheib M, Lütjen-Drecol E. (2002). Characterization of Nitrergic Neurons in the Porcine and Human Ciliary Nerves. Investigative Ophthalmology & Visual Science. Mar. Vol.43, 581-6.

McDougal DH and Gamlin PD. (2015). Autonomic control of the eye. Compr Physiol. Jan; 5(1): 439-73.

Mediero A, Alarma-Estrany P, Pintor J. (2009). New treatments for ocular hypertension. Auton Neurosci. May 11; 147(1-2):14-9.

Meeker M, Du R, Bacchetti P, Privitera CM, Larson MD, Holland MC, Manley G Pupil. (2005). Examination: Validity and Clinical Utility of an Automated Pupillometer. Journal of Neuroscience Nursing. 37:34–40.

Ministério da Saúde. (2014). <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/646-secretaria-svs/vigilancia-de-a-a-z-doenca-de-chagas/l2-doenca-de-chagas/11114-informacoes-tecnicas-chagas> [Capturado em 14 de abril de 2016]

Ministério da Saúde. (2015). [http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio?hc\\_location=ufi&start=6742](http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio?hc_location=ufi&start=6742). [Capturado em 20 de dezembro de 2015]

Muppidi S, Adams-Huet B, Tajzoy E, Scribner M, Blazek P, Sapeth EB, Frohman E, Davis S, Vernino S. (2013). Dynamic pupillometry as an autonomic testing tool *Clinical Autonomic Research* vol: 23 issue 6 pg: 297 - 303

Neuhuber W and Schrod F. (2011). Autonomic control of the eye and the iris. *Autonomic Neuroscience*. Volume 165, Issue 1. 16 November, pages 67–79.

Nóbrega AA, Garcia MH, Tatto E, Obara MT, Costa E, Sobel J, Araujo WN. (2009). Oral transmission of Chagas disease by consumption of açai palm fruit, Brazil. *Emerg Infect Dis*. 15(4): 653.

Oliveira LFA, Silva, VJD, Lages-Silva, E, Molina RJ, Fuzissaki J, Niederhaur S; Prata A, Correia D. (2010). Heart rate variability in chronic Chagas patients before and after treatment with benznidazole. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. Vol.158 (1), pp.118-122

OMS. (2015). Chagas disease (American *trypanosomiasis*) *Fact Sheet*; (340) <http://www.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/index.html>.

Organización Panamericana de la Salud. (2006). Estimación cuantitativa de la enfermedad de Chagas en las Américas. Organización Panamericana de la Salud, Montevideo, Uruguay.

Ozsutcu M, Ozkaya E, Demir A, Erenberk U, Sogut A, Dundaroz R. (2013). Pupillometric Assessment of Autonomic Nervous System in Children with Allergic Rhinitis. *Med Princ Pract*. Vol. 22:444-448

Parnandi, A and Gutierrez-Osuna R. (2013). Contactless Measurement of Heart Rate Variability from Pupillary Fluctuations. *Humaine Association Conference on Affective Computing and Intelligent Interaction (ACII)*, pg:191 - 196

Patwari PP, Stewart TM, Rand CM, Carroll MS, Kuntz NL, *et al.*, (2012) Pupillometry in congenital central hypoventilation syndrome (CCHS): quantitative evidence of ANS dysregulation. *Pediatr Res* 71(3): 280–5.

Pereira PC and Navarro EC. (2013). Challenges and perspectives of Chagas disease: a review. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis*. Dec 19; 19(1): 34.

Periman LM, Ambrosio R Jr, Harrison DA, Wilson SE. (2003). Correlation of pupil sizes measured with a mesopic infrared pupillometer and a photopic topographer. *J Refract Surg*. Sep-Oct; 19 (5):555-9.

Piha S and Halonen J. (1994). Infrared pupilometry in the assessment of autonomic function. *Diab Res Clin Pract*; 26: 61–66.

Pinto Dias JC. (1989). The indeterminate form of human chronic Chagas' disease. A clinical epidemiological review. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 22(3): 147–156.

Pittasch D, Lobmann R, Behrens-Baumann W, Lehnert H. (2002). Pupil signs of sympathetic autonomic neuropathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 25(9): 1545–50.

Prata JA, Prata Jr JA, Correia D, Prata AR. (2000). Ocular alterations in chronic Chagas' disease: evidence at endemic Água Comprida region. *Arq. Bras. Oftalmol.* vol.63 no. 6 São Paulo Nov./Dec.

Prata JA, Prata Júnior JA, Castro CN, Macedo V, Prata A. (1995). Anisocoria na fase crônica da doença de Chagas. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 28(2): 131-133, abr-jun.

Prata JA, Prata Junior JA, Castro CN, Macedo V, Prata Aluizio. (1996). A pupila na fase crônica da doença de Chagas e reação à pilocarpina e à fenilefrina. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 29(6) 567-570, nov-dez.

Prata JA. (1997). Exame Oftalmológico de pacientes com doença de Chagas crônica em Mambai (GO). Tese [Doutorado em oftalmologia]. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 30(2): 169-170, mar-abr.

Punukollu G, Gowda RM, Khan IA, Navarro VS, Vasavada BC. (2007). Clinical aspects of the Chagas' heart Disease. *International Journal of Cardiology*. Volume 115, Issue 3, 14 February, Pages 279–283

Rassi A Jr, Rassi A, Marin-Neto JA. (2010). Chagas disease. *Lancet*. 375 (9723): 1388.

Ribeiro ALP, Moraes RS, Ribeiro JP, Ferlin EL, Torres RM, Oliveira E, Rocha MOC. (2001). Parasympathetic dysautonomia precedes left ventricular systolic dysfunction in Chagas disease. *American Heart Journal*, Volume 141, Issue 2, February. Pages 260–5.

Riddhiben P. (2014). Anisocoria-not always cause for alarm. *The journal of pediatrics*. Vol: 164 iss: 6 pg: 1497

Robinson TG, James M, Youde J, Panerai R, Potter J. (1997). Cardiac baroreceptor sensitivity is impaired after acute stroke. *Stroke*. Volume 28, issue 9, September, pages 1671-1676.

Ruskell, GL. (1970). An ocular parasympathetic nerve pathway of facial nerve origin and its influence on intraocular pressure *Experimental Eye Research*. Vol: 10 iss: 2 pages 324-330

Sander BP, Collins MJ, Scoot A. (2014). The effect of topical adrenergic and anticholinergic agents on the choroidal thickness of young healthy adults. *Experimental Eye Research*. Vol. 128, November Pages 181–189

Sanjay M, Somnath B, Shehzad N, Sunil S. (2005). Scotopic measurement of normal pupil size with the Colvard pupillometer and the Nidek auto-refractor Contact Lens and Anterior Eye Volume 28, Issue 2, June Pages 53–56

Schallenberg M, Bangre V, Steuhl KP, Kremmer S, Selbach JM, Kremmer S, Selbach JM. (2010). Comparison of the Colvard, Procyon, and Neurotics pupillometers for measuring pupil diameter under low ambient illumination *Journal of refractive surgery*. Vol: 26 iss: 2 pg: 134 -143

Schmitz S, Krummenauer F, Henn S, Dick H. (2003). Comparison of three different technologies for pupil diameter measurement *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. Vol. 241(6), pp.472-477

Selbach JM, Troger J, Kieselbach (2009). Functional anatomy of the neuropeptidergic innervation of the outflow apparatus. *Neuropeptides in the Eye*, Research Signpost, pp 93 -110.

Silva MF, Maia-Lopes S, Mateus C, Guerreiro M, Sampaio J, Faria P, Castelo-Branco M. (2008). Retinal and cortical patterns of spatial anisotropy in contrast sensitivity tasks. *Vision Research* 48, 127–135

Sterin-Borda L, Goin JC, Bilder CR, Iantorno G, Hernando AC, E Borda. (2001). Interaction of human chagasic IgG with human colon muscarinic acetylcholine receptor: molecular and functional evidence. *Gut*; 49:699–705

Szabadi E. (2012). Modulation of physiological reflexes by pain: role of the locus coeruleus. *Front Integr Neurosci*, 6 p. 94

Tamm ER, Flugel C, Stefami FH, Lutjen-Drecoll E. (1994). Nerve endings with structural characteristic of mechanoreceptors in the human scleral spur. *Invest Ophthalmol Vis Sci*; 35: 1157-66.

Tzambazakis, A. (2006). Relation of pupillary light reflex to light intensity. *International journal of psychophysiology*. Vol: 61 iss: 3 pg: 336 -336

Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. (2003). Diabetic Autonomic Neuropathy. *Diabetes Care*. 5:1553–1579.

Wang CA and Munoz DP. (2015). A circuit for pupil orienting responses: implications for cognitive modulation of pupil size. *Current Opinion in Neurobiology*. Volume 33, August, Pages 134–140

Waterhouse J and Campbel I. (2011). Reflexes: principles and properties. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*. Volume 12, issue 5. May, pages 214–219

WHO. (2002). Expert Committee. Control of Chagas Disease. Brasilia, Brazil: World Health Organization.1-109. [Capturado online em 10 de abril de 2015]

WHO. (2016). [Capturado online em 02 de maio de 2016]. Chagas disease (American *trypanosomiasis*). [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/)

Wirtschafter JD, Volk CR, Sawchuk RJ. (1978). Transaqueous diffusion of acetylcholine to denervated iris sphincter muscle: a mechanism for the tonic pupil syndrome (Adie syndrome). *Ann Neurol.* Jul; 4(1):1-5.

Wood MJ and Thompson JP. (2011). Drugs affecting the autonomic nervous system. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine.* Volume 12, Issue 2, February, pages 73–77

Yamashita F, Hirayama M, Nakamura T, Takamori M, Hori N, Uchida K, Hama T. (2010). Pupillary autonomic dysfunction in multiple system atrophy and Parkinson's disease: an assessment by eye-drop tests. *Clinical Autonomic Research*, vol: 20 iss: 3 pg: 191 -197

Yoon BW, Morillo CA, Cechetto DF, Hachinski V. (1997). Cerebral hemispheric lateralization in cardiac autonomic control. *Archives of Neurology.* Volume 54, Issue 6. Pages 741-744

Zamrini EY, Meador KJ, Loring DW, Nichols FT, Lee GP, Figueroa RE, Thompson WO. (1990). Unilateral cerebral inactivation produces differential left/right heart rate responses. *Neurology.* Sep; 40(9): 1408-11.

Zimmerman TJ. Pilocarpine. (1981). *Ophthalmology.* January. Volume 88, Issue 1, pages 85–88



## ANEXO

### Aprovação da comissão de ética da Universidade de Brasília

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Pupíloметрия dinâmica e reação a pilocarpina em pacientes com Doença de Chagas no Hospital Universitário de Brasília

**Pesquisador:** DIVA BERNARDES VARGAS

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 49281115.5.0000.5558

**Instituição Proponente:** Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília - UNB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.301.193

##### Apresentação do Projeto:

O projeto propõe o estudo de alterações pupilares e na pressão intraocular de pacientes chagásicos.

##### Objetivo da Pesquisa:

- Investigar o comportamento da pupila nos pacientes chagásicos, inclusive a resposta a pilocarpina.
- Obter informações sobre a pressão intraocular em pacientes chagásicos
- Investigar alterações pupilares e na pressão intraocular nos olhos dos pacientes com Doença de Chagas que possam sugerir alterações no sistema nervoso autônomo ocular destes pacientes.

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

A avaliação dos riscos e benefícios está bem caracterizada no projeto

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisadora apresentou considerações sobre as inadequações, enviou o projeto atualizado, mas apresentou um cronograma de execução do projeto sem etapas detalhadas.

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora fez as modificações solicitadas, mas precisa detalhar o cronograma

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

**FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB**



Continuação do Parecer: 1.301.193

**Recomendações:**

As etapas da pesquisa precisam estar detalhadas no cronograma, pois uma pesquisa não se restringe a coleta de dados.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Apresentar cronograma detalhado das etapas do projeto

**Considerações Finais a critério do CEP:**

O Colegiado aprovou o Parecer do Relator, alterando, contudo, sua conclusão de «pendente» para «aprovado», sem prejuízo do reajuste no cronograma da pesquisa, que deverá ser elaborado até o seu início.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_523618.pdf	13/10/2015 10:41:13		Aceito
Outros	lista_de_inadequacoes.doc	13/10/2015 10:40:34	DIVA BERNARDES VARGAS	Aceito
Folha de Rosto	folha de rosto-2.pdf	11/08/2015 15:47:55		Aceito
Outros	termo de responsabilidade.pdf	13/07/2015 00:39:14		Aceito
Outros	ORÇAMENTO .doc	13/07/2015 00:32:06		Aceito
Outros	termo de ciencia de inst coparticipante.pdf	13/07/2015 00:30:55		Aceito
Outros	termo de concordancia.pdf	13/07/2015 00:29:32		Aceito
Outros	termo de concordancia2.pdf	13/07/2015 00:28:12		Aceito
Outros	encaminhamento do projeto.pdf	13/07/2015 00:23:34		Aceito
Outros	Currículo Lattes (Diva Bernardes Vargas).pdf	13/07/2015 00:22:26		Aceito
Outros	Currículo Lattes (Cleudson Nery de Castro).pdf	13/07/2015 00:21:43		Aceito
Outros	carta em resposta a pendencias.pdf	13/07/2015 00:20:18		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	13/07/2015 00:17:09		Aceito

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

FACULDADE DE MEDICINA DA  
UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA -  
UNB



Continuação do Parecer: 1.301.193

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	pesquisa pupila chagas.doc	22/05/2015 11:14:44		Aceito
---	----------------------------	------------------------	--	--------

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

BRASILIA, 28 de Outubro de 2015

---

**Assinado por:**  
**Diaulas Costa Ribeiro**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro - Faculdade de Medicina  
**Bairro:** Asa Norte **CEP:** 70.910-900  
**UF:** DF **Município:** BRASILIA  
**Telefone:** (61)3107-1918 **E-mail:** fmd@unb.br

## **APÊNDICES**

APÊNDICE A – Glossário

APÊNDICE B – Gráficos

APÊNDICE C – Termo de consentimento livre e esclarecido - TCLE

APÊNDICE D – Ficha da avaliação

APÊNDICE E - Quadro de dados coletados

## APÊNDICE A – Glossário

**Acomodação visual:** mecanismo fisiológico que permite ao órgão visual adaptação necessária para que se tenha uma visão nítida a diversas distâncias.

**Anisocoria:** diâmetro desigual entre as pupilas do mesmo indivíduo.

**Cd/m<sup>2</sup>:** candelas por metro quadrado. Medida de luminância.

**Hippus:** flutuação no diâmetro pupilar, com movimentos de contração e dilatação. Geralmente movimentos menores de 0,25mm.

**Iluminância:** a Iluminância numa dada direção é a razão entre a intensidade luminosa naquela direção e a superfície aparente para o observador. A unidade é o LUX (lx) = lúmen/m<sup>2</sup>.

**Lúmen:** unidade de medida da luz emitida por uma lâmpada.

**Luminância:** intensidade luminosa em uma determinada área (cd/m<sup>2</sup>).

**Luxímetro:** aparelho para medir a iluminância.

**Midríase:** dilatação da pupila.

**Miose:** constrição (diminuição do diâmetro) da pupila.

**Pupila tônica (pupila de Adie):** causada por deservação do suprimento pós-ganglionar ao esfíncter da pupila e ao músculo ciliar. Caracteriza-se pela pobre reatividade à luz, constrição tônica e redilatação lentas a um alvo próximo e hipersensibilidade a pilocarpina diluída tópica.

**Pupilômetro:** dispositivo que mede o diâmetro da pupila.

**Reflexo fotomotor direto e consensual:** reação de adaptação à luz. Expondo-se um olho à luz, ocorre constrição das pupilas dos dois olhos (miose). A resposta pupilar do olho estimulado é chamada direta, e a resposta pupilar do outro olho, consensual.

**Visão escotópica:** visão produzida pelo olho em condições de baixa luminosidade, que será produzida pelos bastonetes na retina.

**Visão fotópica:** relaciona-se com a sensibilidade do olho em condições de intensa luminosidade, e é assegurada pelos diferentes de cones existentes na retina.

## APÊNDICE B – GRÁFICOS

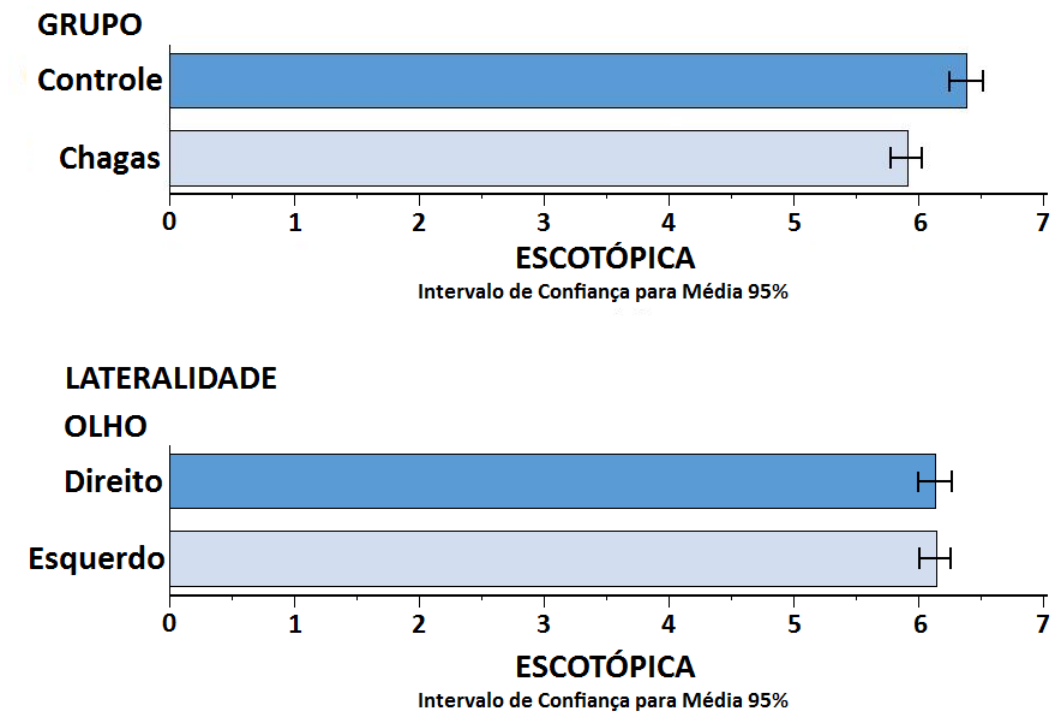
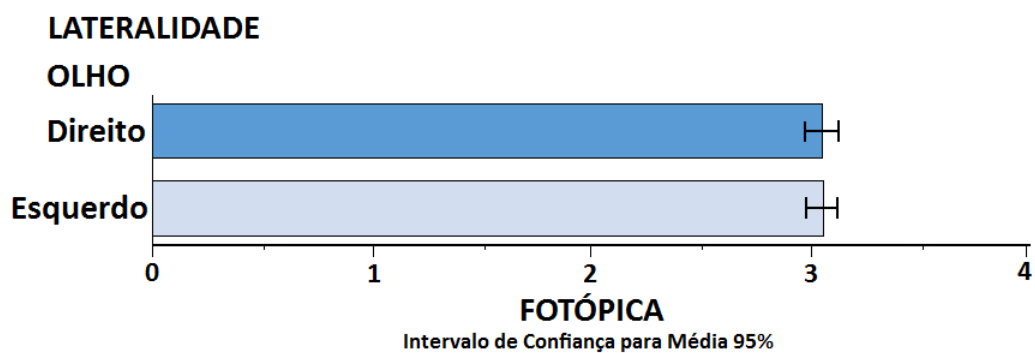
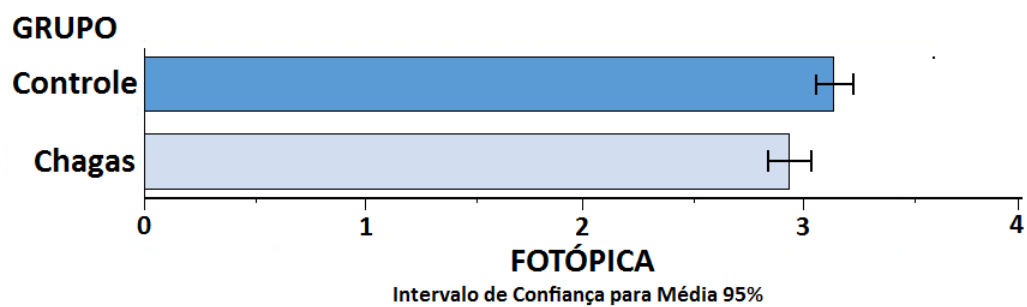
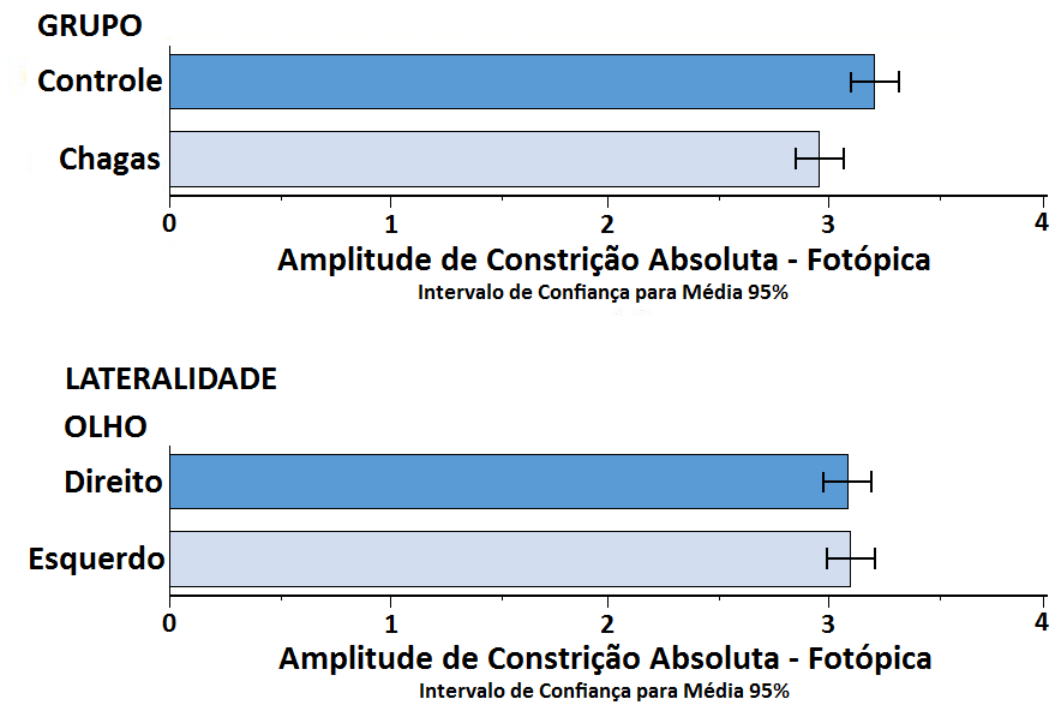


Gráfico 2 - Diâmetro pupilar escotópico

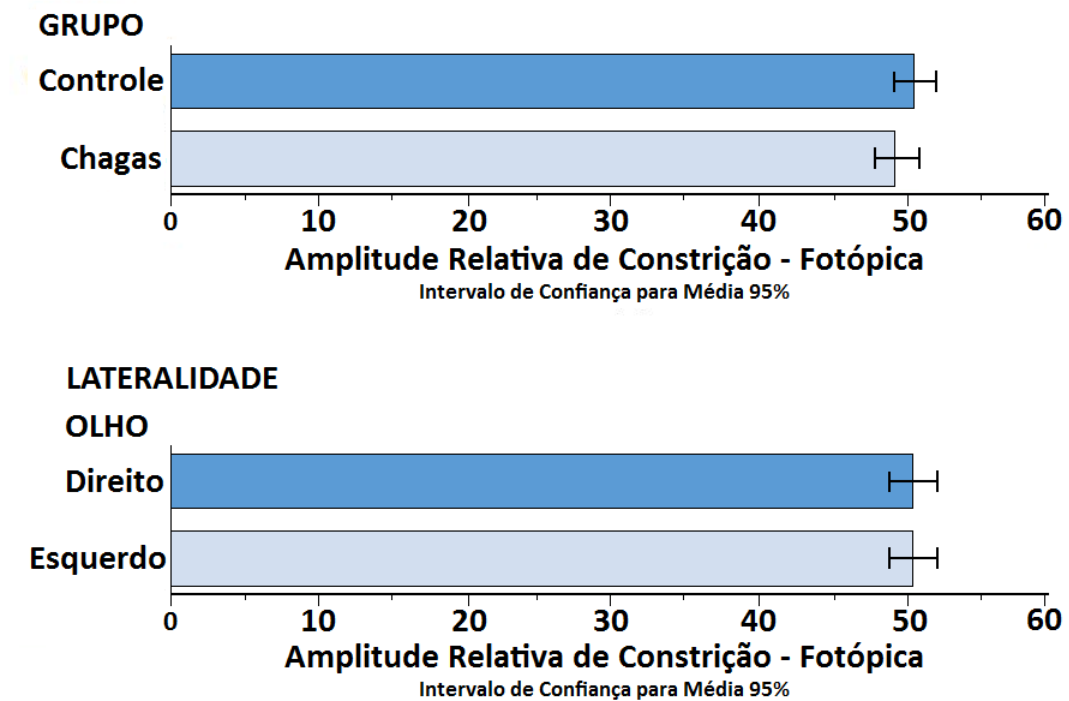


**Gráfico 3 - Diâmetro pupilar fotópico**

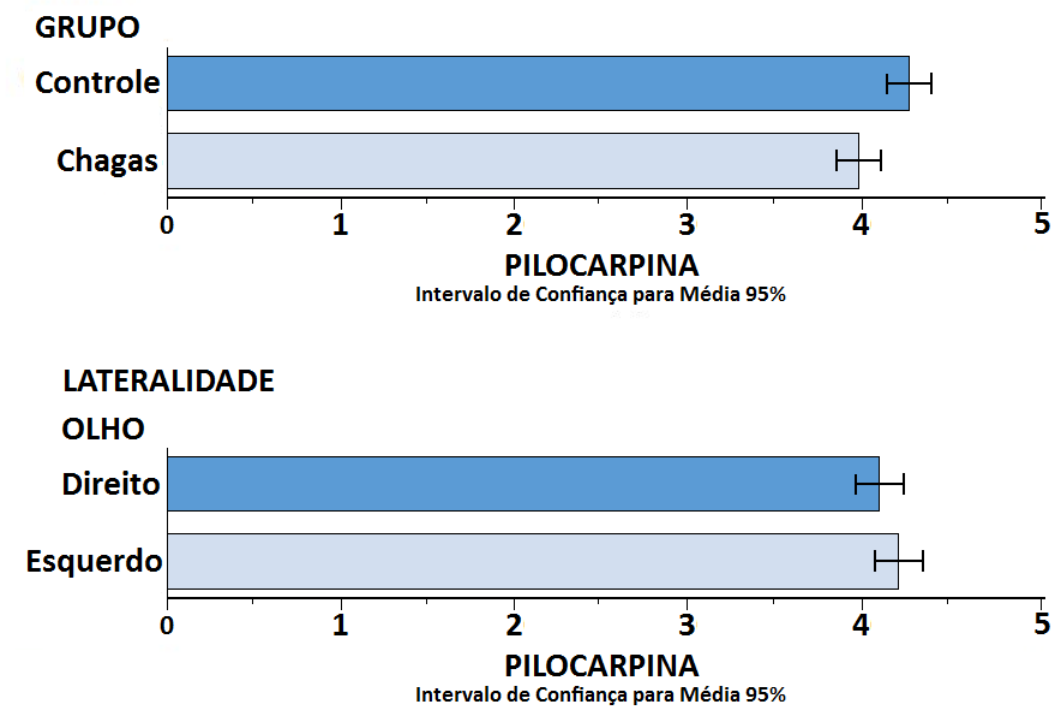




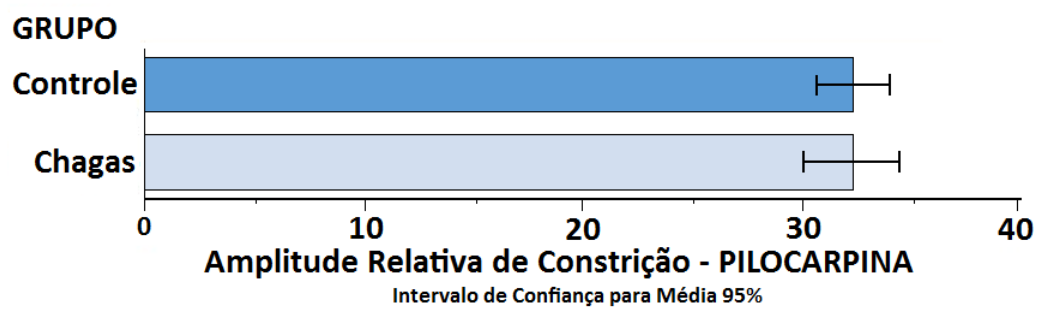
**Gráfico 4 - Amplitude de constrição absoluta (ACA) após estímulo luminoso**



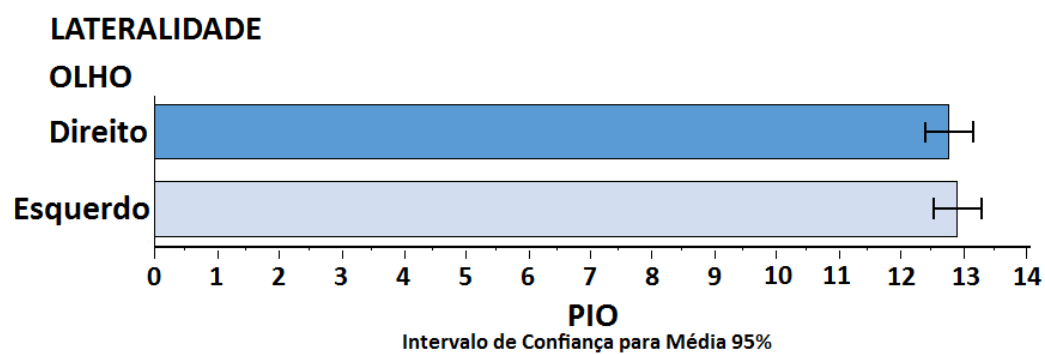
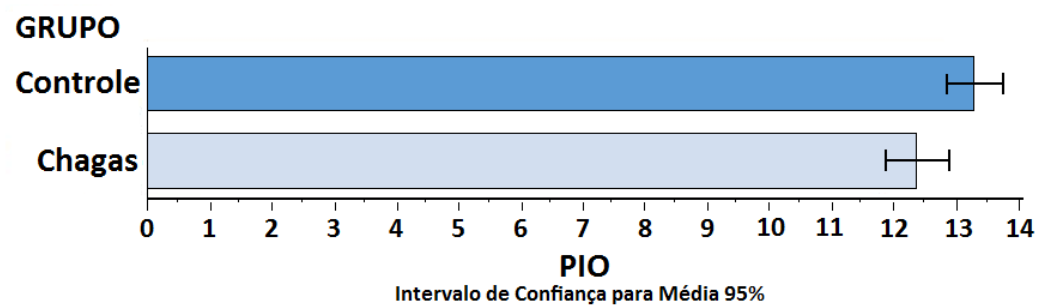
**Gráfico 5 - Amplitude de constrição relativa (ACR) após estímulo luminoso**



**Gráfico 6 – Diâmetro pupilar após teste de hipersensibilidade à pilocarpina 0,125%**



**Gráfico 7 - Amplitude de constrição relativa (ACR) após pilocarpina a 0,125%**



**Gráfico 8 - Pressão intraocular**

## APÊNDICE C - TCLE

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
(NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar da Pesquisa “**Pupilometria dinâmica e reação à pilocarpina em pacientes com doença de Chagas**”, sob a responsabilidade da pesquisadora DIVA BERNARDES VARGAS, que pretende:

- a. Investigar o comportamento da pupila nos pacientes chagásicos, inclusive a resposta a pilocarpina.
- b. Obter informações sobre a pressão intraocular em pacientes chagásicos
- c. Investigar alterações pupilares e na pressão intraocular dos pacientes com doença de Chagas que possam sugerir alterações no sistema nervoso autônomo ocular destes pacientes.

Sua participação é voluntária e se dará por meio de realização de 02 sorologias para doença de Chagas, realizadas com métodos diferentes, eletrocardiograma, raios-X de tórax ou outro exame que avalie a área cardíaca, esofagograma e enema opaco, ou outros exames que possam avaliar a presença de dilatação do esôfago ou intestino, para os pacientes; e 01 sorologia para doença de Chagas, realizadas com métodos diferentes, para os participantes do grupo comparativo.

Todos os participantes serão submetidos à pupilometria em condições escotópicas (escuro) e fotópicas (claro), além da avaliação da resposta ao colírio de pilocarpina diluída a 0,1% em ambos os olhos e medida da pressão intraocular.

Os riscos decorrentes de sua participação na pesquisa são ardência ocular discreta e transitória após pingar o colírio de pilocarpina. Se você aceitar participar, estará contribuindo para a investigação sobre comprometimento ocular, secundário a uma possível deservação parassimpática da musculatura da íris e corpo ciliar na doença de Chagas.

Se depois de consentir em sua participação o Sr (a) desistir de continuar participando, tem o direito e a liberdade de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, seja antes ou depois da coleta dos dados, independente do motivo e sem nenhum prejuízo a sua pessoa. O (a) Sr (a) não terá nenhuma despesa e também não receberá nenhuma remuneração. Os resultados da pesquisa serão analisados e publicados, mas sua identidade não será divulgada, sendo guardada em sigilo. Para qualquer outra informação, o (a) Sr (a) poderá entrar em contato com o pesquisador no endereço Núcleo de Medicina Tropical da Universidade de Brasília, Campus Universitário Darcy Ribeiro, S/N, Asa Norte, Brasília - DF CEP: 70.904.970, pelos telefones 61 3107.0085 ou 55 61 3107.0081.

#### Consentimento Pós-Informação

Eu, \_\_\_\_\_,  
fui informado sobre o que o pesquisador quer fazer e porque precisa da minha colaboração, e entendi a explicação. Por isso, eu concordo em participar do projeto, sabendo que não vou ganhar nada e que posso sair quando quiser. Este documento é emitido em duas vias que serão ambas assinadas por mim e pelo pesquisador, ficando uma via com cada um de nós.

\_\_\_\_\_ Assinatura do participante

\_\_\_\_\_ Assinatura do Pesquisador

Responsável

Data: \_\_\_\_/ \_\_\_\_/ \_\_\_\_

Impressão do dedo polegar caso não saiba assinar



**Telefone do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina-UnB (61) 3107-1918 Endereço eletrônico: cepfm@unb.br**

## APÊNDICE D - FICHA DA AVALIAÇÃO

### DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Pupilometria dinâmica e reação a pilocarpina em pacientes com doença de Chagas**

PESQUISADORA: Diva Bernardes Vargas

FUNÇÃO: Médica      INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 7391- DF

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Participante:

Data de nascimento \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_      Sexo: M   F

Doença de Chagas? Sim   Não   Data do diagnóstico: \_\_\_\_

IFI   HAI   Q   EIE

Xenodiagnóstico \_\_\_\_

Tratamento: sim   não   qual: \_\_\_\_      Tempo: \_\_\_\_

AV informada

Trauma orbitário ou cirurgia intraocular: S   N   Herpes ocular: S N

Glaucoma: S N

DM: S N      HIV: S N      Alcoolismo crônico: S N

Antidepressivos: \_\_\_\_ Colírios: S N \_\_\_\_

Outros medicamentos:

Outras doenças (Esclerose Múltipla/Sífilis/Parkinson):

PIO: OD                      OE

Pupila

Anisocoria:

Morfologia: OD \_\_\_\_                      OE \_\_\_\_

Escotópica: OD \_\_\_\_                      OE \_\_\_\_

Fotópica: OD \_\_\_\_                      OE \_\_\_\_

Reação a pilocarpina: OD: \_\_\_\_      OE: \_\_\_\_



## APÊNDICE E – QUADRO DE DADOS COLETADOS

Pacientes com doença de Chagas														
Paciente	Sexo	Data de nasc.	Idade	Data do Diagnóstico	Anisocoria	ESCO D	ESCO E	FOTO D	FOTO E	PILO D	PILO E	PIO D	PIO E	XENO
1	M	14/07/67	48	01/07/2000	NÃO	5	5	2	2	2	2	11	11	NÃO
2	M	10/10/74	41	01/07/2002	NÃO	5	5	3	3	3,5	3,5	12	12	NÃO
3	M	28/12/72	43	01/07/2012	NÃO	6	6	2	2	3	3	8	8	NÃO
4	F	10/12/82	33	01/07/2006	SIM	6	6,5	3	3,3	5	5	16	16	POS
5	F	21/01/67	49	01/07/1996	NÃO	5	5	3	3	3	2,5	10	10	NÃO
6	F	24/06/67	48	01/07/1996	SIM	4	7	3	3	3	4	18	18	NÃO
7	F	01/01/75	41	01/07/1997	SIM	7	6	3	4	6	5	12	12	NÃO
8	F	03/06/62	53	01/07/2000	SIM	6	5	3	3,5	6	4	16	16	NÃO
9	M	17/08/75	40	01/07/2013	SIM	6	6,5	3	2,5	4	4	14	16	NÃO
10	M	10/12/76	39	01/07/2004	NÃO	6,5	6,5	3	3	5	5	8	8	NÃO
11	M	13/11/65	50	01/07/2009	NÃO	6,5	6,5	3	3	4	4	10	10	NÃO
12	F	13/04/69	47	01/07/2012	SIM	7	6	2	3	3	3	20	16	NÃO
13	F	10/08/54	61	01/07/1985	SIM	7	6	4	3	3	4	11	12	NÃO
14	F	14/12/50	65	01/07/1996	NÃO	4	5	2	2	2	2	11	10	NÃO
15	F	17/12/57	58	01/07/2005	NÃO	5	5	3	3	3,5	3,5	11	11	NÃO
16	M	22/07/76	39	01/07/2006	NÃO	7	7	4	3	4	4	12	10	NÃO
17	F	28/10/67	48	01/07/2000	NÃO	5	5	2	3	4	3,3	10	10	NÃO
18	F	13/05/70	45	01/07/2003	NÃO	6	6	3	3	4,5	4,5	10	10	POS
19	M	04/08/69	46	01/07/1997	NÃO	6	6	2	2	2	4	10	10	NÃO
20	M	09/11/70	45	01/07/1997	NÃO	7	7	3	3	4,5	4,5	11	10	NÃO
21	M	14/02/77	39	01/07/1997	NÃO	7	7	4	3	4,5	4	14	14	NÃO
22	M	08/11/71	44	01/07/1997	NÃO	7	7	3	3,5	4	4	18	18	NEG
23	F	16/05/71	44	01/07/1971	NÃO	7	7	3	3	6	6	14	14	NÃO
24	M	07/05/72	43	01/07/2005	SIM	7	6,5	2	2,5	4	5	14	13	NÃO
25	M	13/02/54	62	01/07/2015	SIM	6	5,5	3	2,5	4	4	11	12	NEG
26	M	21/01/69	47	01/07/2004	NÃO	4	4	2	2,5	3	3	16	16	POS
27	F	02/04/50	66	01/07/2004	NÃO	4	4	3	3	3	3	18	14	NEG
28	F	19/09/76	39	01/07/2015	NÃO	5,5	5,5	3,5	3,5	4	4	10	10	NÃO
29	F	08/11/97	18	01/07/2008	NÃO	6	6	3	3	4	4,5	14	14	NEG
30	F	11/10/89	26	01/07/2013	SIM	7	8	5	6	6,5	6,5	11	11	NEG
31	F	25/01/79	37	01/07/2010	SIM	6	5	2,5	2,5	4	4	18	18	POS
32	F	16/01/61	55	16/01/1979	SIM	5,5	6	2,5	3	3,5	3,5	14	14	NÃO
33	F	27/09/73	42	01/07/2005	NÃO	3	3	2	2	2	3	14	14	NÃO
34	F	01/11/73	42	01/07/2000	NÃO	7	7	4	3	5	6	18	18	NÃO
35	M	18/10/53	62	01/07/2015	NÃO	6	6	3	3	4,5	5	12	12	NÃO
36	F	09/06/73	42	01/07/2005	NÃO	5	5	4	2	4	5	14	14	NÃO
37	F	10/08/54	61	01/07/1997	SIM	7	6	3	3	3	4	12	12	NEG
38	F	24/05/70	45	01/07/1997	SIM	5,5	6	2,5	3	4	4	11	11	NÃO
39	M	06/03/72	44	01/07/2000	NÃO	6	6	3	3	4	4	10	10	NÃO
40	M	15/05/80	35	01/07/1999	SIM	6	6,5	3	3,5	4	4,5	10	10	POS
41	M	08/08/72	43	01/07/2013	SIM	5	6,5	3	2	3	4	10	13	NEG
42	M	15/08/66	49	01/07/2008	NÃO	6	6	3	3	3	4	14	16	NEG
43	M	09/11/53	62	01/07/1986	NÃO	5,5	5,5	2,5	2,5	2	2,5	10	10	NÃO
44	M	13/06/72	43	01/07/2012	SIM	6	5	2	2	4	4	14	16	NEG
45	F	22/08/73	42	01/07/2015	NÃO	7	7	3	3	5	5	14	14	POS
46	M	11/03/60	56	01/07/2014	NÃO	6	6	3	3	5	5	11	11	POS
47	M	04/06/75	40	01/07/2014	NÃO	6	6	2,5	3	4,5	5	10	10	NÃO
48	M	07/12/68	47	01/07/2002	NÃO	6	6	2	3	2	5	10	10	NÃO
49	F	17/09/82	33	01/07/2011	NÃO	6	6	2	2	3	4	12	12	NEG
50	F	11/03/76	40	01/07/2000	NÃO	6	6	3,5	3,5	4	4	12	12	NÃO
51	M	19/05/81	34	01/07/2010	NÃO	7	7	3	3	5	5	20	22	NEG
52	F	18/09/80	35	01/07/2006	NÃO	7	7	4	3	5	5	10	11	NEG
53	F	12/01/70	46	01/07/2002	NÃO	6	6	3	3	3	4	16	16	POS
54	F	07/03/79	37	01/07/2009	NÃO	7	7	4	4	5	4	8	8	NEG
55	F	23/01/70	46	01/07/1997	NÃO	6	6	4	4	3	4	6	6	NÃO
56	F	21/06/66	49	02/07/2005	NÃO	6	6	3,5	3,5	4	4	8	9	NÃO
57	F	12/06/76	39	01/07/2014	NÃO	5,5	5,5	3	3	2,5	2,5	10	11	NEG
58	F	06/08/68	47	01/07/1995	NÃO	5	6	2	2	4	4	10	10	POS
59	F	27/10/48	67	01/07/2009	NÃO	4	4	2	2	3	3,5	16	18	NÃO
60	F	02/08/53	62	01/07/1991	SIM	5	6	2,5	2,5	3	3	10	10	NEG
61	F	03/05/51	64	01/07/1980	NÃO	6	6	3	3	3	3	8	8	NEG
62	F	09/01/70	46	01/07/1992	NÃO	6	6	3	3	4	4	10	11	NEG
63	F	10/07/70	45	01/07/2004	NÃO	6	6	2,5	2,5	4	4	12	12	NEG
64	F	12/05/71	44	01/07/2015	NÃO	7	7	3,5	3	5,5	5,5	8	8	NEG
65	F	11/03/68	48	01/07/1992	NÃO	4	4	3	3	4	3	14	14	NEG
66	F	06/08/72	43	01/07/2005	NÃO	6	6	3	3	4	4	10	10	POS
67	F	18/12/68	47	01/07/1990	NÃO	6,5	6,5	2	2	4	4	10	10	POS
68	M	21/11/61	54	01/07/2015	NÃO	6	6	3	3	5	5	14	14	NÃO
69	M	23/06/67	48	01/07/1998	NÃO	5,5	5,5	3	3	2	3	17	16	NÃO

Pacientes com doença de Chagas														
Paciente	Sexo	Data de nasc.	Idade	Data do Diagnóstico	Anisocoria	ESCO D	ESCO E	FOTO D	FOTO E	PILO D	PILO E	PIO D	PIO E	XENO
70	M	24/04/60	56	01/07/1955	NÃO	6,5	6,5	3,5	3,5	5	5	11	11	NÃO
71	M	16/12/72	43	01/07/1990	NÃO	6	6	2	2	4	4	16	16	NEG
72	F	24/01/81	35	01/07/2006	NÃO	6,5	6,5	4	4	5	6	14	12	NEG
73	F	29/05/48	67	01/07/2015	SIM	6	5	3	3	3	3	18	20	NÃO
74	F	12/09/78	37	01/07/2011	NÃO	6	6	3	3	3	3	10	10	POS
75	F	08/09/77	38	01/07/2005	NÃO	5	5	3	3	4	4	15	17	NÃO
76	F	15/04/76	40	01/07/2005	SIM	7	6	4	4	7	7	11	11	POS
77	F	24/06/61	54	01/07/1995	NÃO	6	6	3	3	4	4,5	11	11	NÃO
78	F	12/06/70	45	01/07/2006	SIM	6	5,5	3	3	4	4	10	11	NEG
79	F	08/01/72	44	01/07/1999	NÃO	5	5	3	3	3	2,5	12	10	NEG
80	F	12/11/72	43	01/07/2002	SIM	5	6	4	2	5	4	11	11	POS

Grupo comparativo											
Paciente	Sexo	Data de nasc.	Idade	ESCO D	ESCO E	FOTO D	FOTO E	PILO D	PILO E	PIO D	PIO E
1	M	19/02/64	52	6,5	6,5	2,5	2,5	3,5	3,5	16	15
2	M	09/01/72	44	7,5	7,5	4	4	5	5	11	11
3	F	27/07/81	34	7,5	7,5	3,5	3,5	4,5	4,5	16	16
4	F	28/08/51	64	5	5	2	3	3	4	11	11
5	M	01/08/72	43	7	7	3,3	3,5	5	5	14	14
6	M	05/01/70	46	7,5	7,5	3	3	6	4,5	10	10
7	F	28/03/72	44	5,5	5,5	3,5	3,5	3	3	16	17
8	F	05/05/74	41	6	6	2	2	4	4	17	16
9	M	11/01/67	49	6	6	2,2	2,5	4	4	10	10
10	M	11/03/82	34	6	6	3	3	4	4,5	11	11
11	F	07/06/76	39	6,5	6,5	3,5	3,5	5	5	10	10
12	M	05/04/61	55	8	8	4	4	7	6	10	10
13	F	26/01/83	33	6,5	6,5	3,5	3,5	5	5	12	12
14	M	10/01/69	47	7,5	7,5	4	4	6	6	14	14
15	M	15/11/68	47	7	7	3,5	3,5	5	5	11	11
16	M	15/10/65	50	6	6	2,5	2,5	5	5	10	10
17	M	27/01/72	44	6,5	6,5	3	3	4,5	5	10	10
18	F	10/03/59	57	6	6	3	2	3	3	12	12
19	F	01/07/56	59	5,5	5,5	3	3	4	4,5	16	16
20	F	04/06/73	42	6,5	6,5	3	3	5	5	14	14
21	F	07/07/79	36	6,5	6,5	2,5	2,5	4	4	10	10
22	F	10/12/70	45	7	7	3	3	4	4	15	15
23	F	02/01/75	41	5,5	6	3,5	4	4	5	11	11
24	M	09/06/61	54	7	7	3	3	5	4	16	16
25	M	16/09/47	68	6,5	6,5	3	4	3,5	4	10	12
26	M	01/02/62	54	7	7	3,5	3,5	4	4	18	18
27	M	16/08/56	59	6	6	3	3	4,5	4,5	12	12
28	F	06/01/63	53	5,5	5,5	2,5	3	2,5	3	14	14
29	F	10/03/54	62	5	5	2,5	2,5	3	3	10	10
30	M	05/03/66	50	7	7	3	3	4	4	10	10
31	F	02/01/66	50	7,5	7,5	4	4	5	5	16	16
32	F	01/07/81	34	7	7	3	3	5	5	12	12
33	F	24/02/86	30	7,5	7,5	3	3	5	5	12	12
34	M	01/02/85	31	7	7	3	3	4	4,4	16	14
35	F	26/10/85	30	6	6	3	3	5	5	14	14
36	F	15/04/60	56	5,5	5,5	3	3	4,5	4,5	10	10
37	F	06/12/84	31	7	7	3,5	3,5	5	5	18	18
38	F	17/12/93	22	8	8	4	3	4	3	10	10
39	F	16/10/65	50	7	7	4	4	5	4,6	12	11
40	F	01/03/92	24	7,5	7,5	4	4	5	6	14	14
41	F	02/03/65	51	7	7	4	4	5	5	10	10
42	F	11/05/68	47	7	7	3	3	3	3	14	14
43	F	10/04/44	69	5	5	3	3	4	4	16	16
44	F	13/10/52	63	5	5	3	3	3,5	4,5	20	21
45	F	06/08/74	41	6	6	3	3	4,5	5	14	14
46	F	06/11/52	63	6	6	3	3	4	4	11	11
47	F	02/08/68	47	5	5	3	3	3,5	3,5	11	11
48	F	21/06/57	58	6,5	6,5	3	3	4	4	20	22
49	F	03/03/67	49	5,5	5,5	2,5	2,5	3,5	3,5	18	19
50	F	03/07/65	50	6	6	3	3	4	4,5	14	14
51	F	17/01/70	46	5,5	5,5	2,5	2,5	3,5	3,5	11	11
52	F	07/07/71	44	6,5	6,5	4	4	3	3	10	11
53	F	30/01/98	18	7,5	7,5	3,5	3,5	6	6	12	12
54	F	28/02/66	50	6	6	3	3	3	3,5	19	18
55	M	24/08/61	54	5,5	5,5	2,5	2,5	3	3	12	12
56	F	19/06/78	37	6,5	6,5	2,5	2,5	4	4	14	16
57	F	14/07/67	48	7	7	4	4	5,5	6	14	14
58	F	10/07/75	40	7,5	7,5	3	3	5	5	16	16
59	M	30/06/96	19	7,5	7,5	4,5	4,5	6,5	6,5	14	14
60	F	24/01/83	33	7,5	7,5	4,5	4,5	5	5	10	10
61	F	27/01/66	50	4,5	4,5	2,5	2,5	4	4	14	14
62	M	06/11/87	28	6	6	2,5	2,5	3,5	3,5	14	14

Grupo comparativo											
Paciente	Sexo	Data de nasc.	Idade	ESCO D	ESCO E	FOTO D	FOTO E	PILO D	PILO E	PIO D	PIO E
63	F	14/06/59	56	5,5	5,5	4	4	3	3	10	10
64	F	16/02/84	32	6	6	3	3	2	3	9	9
65	F	04/06/72	43	5,5	5,5	3	3	4	4	14	14
66	M	08/07/81	34	7	7	4	4	5,5	5,5	20	20
67	F	06/05/76	39	6	6	2,5	2,5	6	5,5	12	14
68	F	23/12/58	57	6	6	2,5	2,5	3,5	3,5	20	20
69	F	28/07/58	57	5,5	5,5	2,2	2,5	3	3	10	10
70	F	01/07/57	58	7	7	3,5	3,5	5	5	10	10
71	F	18/09/56	59	5	5	2,5	2,5	3	3	15	17
72	F	18/08/84	31	7	7	3	3	5,5	5,5	15	14
73	F	14/10/78	37	6,5	6,5	3	3	5	5	12	12
74	M	22/10/71	44	5,5	5,5	3	3	4	4	14	14
75	F	19/02/54	62	7	7	3,5	3,5	5	5	10	10
76	F	01/07/46	69	6	6	2,5	2,5	4	4	16	14